

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 38

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
SYNDROMES SECONDAIRES ET TARDIFS
SURVENANT AU COURS DES DIPHTÉRIES COMMUNES

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE)

Professeur PAUL GIRAUD

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le Juillet 1942

PAR

Françoise DESANTI, née CHEYRON

Née le 4 Mai 1915, à Marseille

Interne des Hôpitaux

Diplômée de puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs :	{	Assesseurs
		Paul GIRAUD, <i>Président</i>		
		J. COTTE		
		Ch. MATTEI		
		R. POINSO		

MARSEILLE

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19^e, Cours du Vieux-Port, 19^e

1942

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES
SYNDROMES SECONDAIRES ET TARDIFS
SURVENANT AU COURS DES DIPHTERIES COMMUNES

FACULTE MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
SYNDROMES SECONDAIRES ET TARDIFS
SURVENANT AU COURS DES DIPHTÉRIES COMMUNES

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE)

Professeur PAUL GIRAUD

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le Juillet 1942

PAR

Françoise DESANTI, née CHEYRON

Née le 4 Mai 1915, à Marseille

Interne des Hôpitaux

Diplômée de puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. les Professeurs :

Paul GIRAUD, *Président*

J. COTTE

Ch. MATTEI

R. POINSO

} *Assesseurs*

MARSEILLE

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU « PETIT MARSEILLAIS »
19^e, Cours du Vieux-Port, 19^e

1942



PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Assesseur : F. MERCIER

Professeurs Honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
OLMER, GAUJOUX, AUBARET, COTTE

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{me} PEROL

Professeurs

Anatomie	MM. CORSY
Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale.....	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie Analytique et Hydrologie.....	RIMATTEI
Chimie Médicale	ROCHE
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	BOURDE
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	AUDIBERT
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	N.
Histologie	ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale.....	VIOLETTE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie Chirurgicale	MOIROUD
Pharmacodynamie et Matière Médicale.....	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MALMEJAC
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	POINSON
Professeur sans Chaire	POURSINES

Chargé de Cours

Clinique Dermatologique	M. VIGNE
-------------------------------	----------

Agrégés en exercice

MM. SAUTET, DUBOULOZ, BERTHIER, BALANSARD, BRAHIC, FIGARELLA, ARNOUX,
CHOSSON, DELPHAUT, R. IMBERT, PAILLAS, AUDIER, DOR, RECORDIER, SALMON.

Chargés des fonctions d'agrége

Chimie médicale	M. DERRIEN
Physiologie	DONNET

Chargés des Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	MM. SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique de la tuberculose.....	BERTHIER
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Clinique chirurgicale infantile	R. IMBERT
Clinique stomatologique	ACHARD
Clinique gynécologique	FIGARELLA
Hydrologie clinique et thérapeutique.....	PIERI
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	BOYER
Neuro-Chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie aux Pharmaciens	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLOT

A LA MEMOIRE DE MON PERE

mort pour la France à Metzeral (Alsace), le 20 juin 1915

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

LE DOCTEUR DON JACQUES DESANTI

En présentant ce travail qui met un terme à mes études médicales, je tiens à dire toute mon affection à ceux dont la tendresse m'entoure :

MON MARI et mon fils JACQUES : notre union si complète fait notre plus grande joie.

MA MÈRE : elle a pour moi une tendresse et une sollicitude inépuisables. Elle est aussi une grande amie. Je ne pourrai jamais dire tout ce qu'elle m'a donné.

MON BEAU-PÈRE qui est véritablement pour moi un second père. Qu'il trouve ici le témoignage de ma tendresse et de mon immense reconnaissance.

MA BELLE-MÈRE m'a toujours témoigné une grande confiance et j'aime son intelligence vive et originale. Je lui dis ici toute mon affection.

MON ONCLE, le docteur ETIENNE DESANTI ; je sais tout ce que nous lui devons et lui exprime mon affectueuse reconnaissance.

MA BELLE-SŒUR LILLA : l'amitié chaque jour plus étroite qui nous unit m'est infiniment précieuse.

MADemoisELLE M. CHABAUD, marraine dont la bienveillance ne s'est jamais démentie.

MADAME TARRIDE, qui a guidé toutes mes études secondaires. Sa belle intelligence et sa fine sensibilité ont profondément marqué ma formation.

MONSIEUR L'ABBÉ ROUX ; qu'il apprenne ici à quelle confiance totale s'associe ma respectueuse affection.

MES AMIES, Mademoiselle MIREILLE AUSSET et Madame LUCCHESI, elles m'ont appris la douceur de l'amitié.

TOUS LES MIENS.

Je veux aussi exprimer toute ma reconnaissance aux Maîtres qui m'ont formée et guidée :

A mon Maître, M. le Professeur GIRAUD, qui m'a confié ce travail et qui a bien voulu accepter de présider sa soutenance. A deux reprises j'ai eu le privilège de faire partie de son service et d'admirer quotidiennement la finesse de son sens clinique et la rigueur de sa conscience professionnelle. J'espère suivre longtemps son enseignement lumineux et être digne de l'exemple qu'il donne à ses élèves. Je suis heureuse de pouvoir lui dire ici ma profonde reconnaissance et mon respectueux attachement.

A M. le Professeur COTTE. Ami de notre famille, il a pris part à nos joies et à nos peines, qu'il trouve ici un faible témoignage de ma gratitude pour l'affectueux intérêt qu'il nous a toujours porté.

A mon Maître, M. le Professeur MATTEI, qui depuis de longues années m'a toujours témoigné une grande bienveillance et dont j'ai eu la joie d'être l'externe, puis l'interne. L'accueil paternel qu'il m'a réservé dans son service m'a permis de profiter de ses brillantes leçons, si utiles, par leur précision scientifique et leur élévation de pensée, à l'exercice quotidien de notre art et la compréhension du malade. Je lui témoignerai toujours la respectueuse affection et le dévouement d'une élève reconnaissante.

A mon Maître, M. le Professeur POINSO, dont j'aime à suivre l'enseignement vivant et précis. Je le prie de vouloir bien trouver ici un témoignage d'admiration et de reconnaissance.

Je n'oublierai pas mes Maîtres des Hôpitaux et de la Faculté :

M. le Docteur RENÉ GAUTHIER ; c'est dans son service de l'hôpital Saint-Joseph que j'ai commencé mes études médicales. Je tiens à l'assurer de ma profonde et respectueuse affection.

M. le Docteur GASTON qui a bien voulu me donner de précieux conseils pour ce travail. Son sens clinique si fin et la qualité de son esprit me font toujours retourner avec joie dans son service.

M. le Docteur J. SEDAN m'a toujours témoigné une grande sollicitude. Dans des heures d'angoisse, il a été pour moi un appui précieux. Je l'assure ici de ma très grande reconnaissance et de tout mon affectueux dévouement.

M. le Docteur Jean OLMER. Je lui dis toute ma gratitude pour l'intérêt qu'il m'a montré pendant le temps passé dans son service et la bonté avec laquelle il m'a aidée à préparer l'internat.

Messieurs les Professeurs ROGER et MOIROUD, M. le Docteur CARREGA dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

Monsieur le Doyen CORNIL, Messieurs les Professeurs D. OLMER, J. BERTHIER, Messieurs les Docteurs ROCHE, PETIT, PAOLI, dont j'ai eu l'honneur d'être l'interne.

Ceux qui m'ont préparée aux concours :

Le Docteur R. LIOTIER (In mémoriam), le Docteur P. BATTESTI, le Docteur R. BERNARD, qui m'a aidée à la fois par sa grande valeur médicale et son amitié.

Mes camarades d'internat, en particulier les Docteurs Yvette BLANC et Claire SEILLON. Notre amitié a été scellée par les heures douloureuses vécues ensemble.

Mes camarades de Faculté.

Mes compagnes de la 5^{me} Compagnie de Guides de Marseille et du Feu Marguerite de Provence.

« La maladie infectieuse est un phénomène biologique comme les autres. Elle porte les caractères de la vie, qui cherche à se perpétuer, qui évolue et qui tend à l'équilibre ».

CH. NICOLLE.

INTRODUCTION.

On sait que dans l'angine diphtérique le pronostic est conditionné par les troubles que provoquent à distance les poisons diffusés par le bacille de Loeffler.

En effet, si les signes locaux ne sont pas négligeables, c'est sur l'importance des signes d'intoxication générale qu'est basée la distinction entre diphtérie maligne et diphtérie commune.

Ces signes d'intoxication générale, observés par les anciens auteurs ont été plus récemment mis en évidence dans la diphtérie maligne par Verdoux, puis Marfan, Grenet et Mézard enfin, qui décrivent successivement trois syndromes correspondant, dans le temps, à des périodes nettement déterminées de la maladie. On sait donc maintenant que la diphtérie maligne évolue en trois phases successives bien caractérisées, chacune d'elles représentant un moment critique de cette évolution.

Avec notre maître, M. le Professeur Paul Giraud, nous nous sommes demandé si toute diphtérie n'évolue pas elle aussi en trois phases et si l'on ne retrouve pas dans tous les cas les syndromes classiques au moins ébauchés. Ceci nous a paru certain dans l'évolution de quelques angines sévères.

La recherche des signes plus ou moins nets des syndromes secondaires et tardifs ébauchés au cours des diphtéries communes fera donc l'objet de cette thèse (1), et nous essayerons enfin de déterminer quels sont les facteurs constants permettant de relier entre elles des formes aussi différentes par leur aspect clinique et leur évolution.

Nous tenons à remercier particulièrement ici MM. les docteurs Pierron et Senez qui ont recueilli de nombreux électrocardiogrammes, M^{lle} Barthélemy qui a effectué de multiples examens de laboratoire et M^{me} Amar, infirmière du Pavillon de la Diphtérie, dont le dévouement et l'amabilité nous ont facilité ce travail.

CHAPITRE PREMIER

CLASSIFICATION DES ANGINES DIPHTERIQUES

Les localisations pharyngées de la diphtérie revêtent des aspects divers selon la gravité de l'infection lœfflerienne, et de nombreuses classifications de ces formes cliniques ont été données. Il convient au début de notre étude de définir celle que nous adopterons.

Avant l'ère bactériologique, la distinction avait déjà été faite entre diphtérie maligne et diphtérie commune, distinction basée non seulement sur l'aspect local, mais surtout sur les signes d'atteinte générale de l'organisme et l'allure évolutive de l'affection. Marfan conserve cette classification, subdivisant seulement les angines malignes en formes extensives, lentes et hémorragiques.

Grenet, dans sa thèse, adopte la classification suivante déjà donnée par Marquezy dans une communication à l'Académie de Médecine du 29 janvier 1931 :

- 1) angine maligne hypertoxique ;
- 2) angine maligne commune ;
- 3) angine commune grave ;
- 4) angine bénigne.

Mézard distingue à son tour :

- 1) angine maligne ;
- 2) angine sévère (fausses membranes étendues, épaisses, fétides, mais sans odeur repoussante, ni aspect putrilagineux — les signes généraux étant moins marqués que dans la forme précédente) ;
- 3) angine commune ;
- 4) angine érythémateuse non membraneuse ;
- 5) croup.

Cette classification est reprise et simplifiée par M^{me} Poinso, qui retient seulement 3 formes :

- 1) angine maligne ;
- 2) angine grave ou sévère ou submaligne ;
- 3) angine commune.

Nous avons adopté à peu près la classification de Mézard, mais considérant qu'indépendamment de l'action mécanique locale, l'intoxication diphtérique se manifeste dans le croup comme dans l'angine, nous distinguerons seulement 4 formes de diphtérie :

1) *Diphtérie bénigne* : soit érythémateuse, soit pseudo-membraneuse discrète ; réaction locale réduite au minimum, sans réaction générale apparente ;

2) *Diphtérie commune* ou moyenne : fausses membranes non extensives, réaction ganglionnaire sans périadénite — réaction générale apparemment discrète ;

3) *Diphtérie sévère ou submaligne, ou grave* : fausses membranes étendues, épaisses, parfois légèrement fétides, réaction ganglionnaire importante, avec parfois périadénite plus ou moins marquée, mais réaction générale modérée, en particulier azotémie au-dessous d'un gramme 0/00. *C'est une forme dont la malignité est avant tout locale* ;

4) *Diphtérie maligne* : On en décrit 2 formes : hypertoxique et à évolution lente ; la malignité est certifiée par l'odeur repoussante de l'haleine, le jetage nasal important, le cou proconsulaire, l'aspect nécrotique des fausses membranes, la paralysie précoce du voile, mais surtout par les signes généraux graves. « Ne mérite le nom de diphtérie maligne que celle qui détermine des accidents d'intoxication diphtérique grave » (Grenet). Non pas la température, dont le degré est variable, mais l'asthénie, jointe à de l'agitation, la pâleur intense, les vomissements, les signes hémorragiques, les signes cardiaques sur lesquels nous reviendrons plus loin et surtout les signes rénaux. L'augmentation du taux de l'azotémie est, ainsi que l'a montré Châlier, le signe le plus fidèle et le plus constant de la malignité. Nous avons toujours relevé un taux d'azotémie voisin de 1 gr. 0/00 dans nos observations de diphtérie maligne.

La distinction entre ces diverses formes, toute clinique, est le plus souvent aisée.

CHAPITRE II

LES PHASES CRITIQUES DE L'INTOXICATION DIPHTERIQUE

Comme nous l'avons déjà signalé, c'est au cours de la diphtérie maligne que les différents auteurs ont décrit des symptômes qui objectivent les phases critiques venant assombrir à des dates relativement fixes, le tableau d'intoxication générale diphtérique. Nous rappellerons donc brièvement chacun des trois syndromes malins, nous attachant ensuite à rechercher leurs éléments dans les formes communes de cette affection.

La première de ces phases critiques se situe du 2^{me} au 6^{me} jour et se caractérise par la sidération massive de l'organisme due à l'hypertoxicité du germe ou à une disposition particulière du terrain. Elle correspond à ce que Verdoux a décrit sous le nom de *syndrome malin précoce*, et l'intensité de ses signes l'a faite considérer comme la forme hypertoxique de la diphtérie. Sans revenir sur les signes locaux déjà précisés dans notre définition de l'angine maligne, nous rappellerons que ce syndrome se caractérise par une paralysie précoce du voile du palais, des signes hémorragiques, des vomissements, des troubles cardiaques : tachyarythmie ou bradyarythmie, assourdissement des bruits du cœur avec extra-systoles, hypotension artérielle. L'étude électro-cardiographique met surtout en évidence les troubles de la conduction dans le faisceau de His. L'albuminurie est à peu près constante et toujours précoce, souvent associée à la cylindrurie. L'oligurie est habituelle ; l'hyperazotémie enfin, au voisinage de 1 gr. 0/00 le plus souvent, est un élément capital de pronostic. Le malade est pâle, abattu, mais en proie à une angoisse qui provoque une agitation incessante. La mort survient du 3^{me} au 6^{me} jour par syncope à l'occasion du moindre effort, ou sans cause apparente ; mais une rémission peut s'observer, le

malade entre alors dans la 2^{me} phase critique, celle du *syndrome malin secondaire de Marfan*.

Si la mort tardive au début de la convalescence de la diphtérie avait déjà retenu l'attention depuis le milieu du XIX^e siècle, et avait donné naissance à de nombreuses théories pathogéniques, les observations étaient encore fragmentaires et chaque théorie ne mettait en évidence qu'une partie des symptômes observés. C'est ainsi que certains auteurs mettaient l'accent sur l'atteinte cardiaque (Leyden, 1882 ; Rigaud, 1897 ; Barbier et Marfan, 1900 ; Aubertin et Babonneix), d'autres sur les accidents nerveux (Duchenne de Boulogne ; Landouzy, Cadet de Gassicourt) ; d'autres enfin sur l'insuffisance surrénale (Casses). C'est en 1905 que, reprenant tous les signes observés, le syndrome cardio-gastrique de Sevestre, la forme cardio-pulmonaire de Cadet de Gassicourt, Marfan décrit magistralement dans ses Leçons cliniques sur la diphtérie le syndrome secondaire malin.

Il apparaît du 6^{me} au 15^{me} jour, après une angine maligne d'emblée qui, sous l'influence d'une sérothérapie massive, paraît évoluer favorablement, mais cette amélioration passagère peut manquer, et le syndrome secondaire représenter seulement une aggravation de la maladie. Parfois, l'angine initiale est d'allure commune. Quoi qu'il en soit, son individualité clinique est donnée par la prépondérance des troubles cardio-rénaux. Quelques symptômes annoncent l'apparition prochaine des grands accidents qui vont constituer le syndrome malin secondaire : ce sont la pâleur croissante du malade, « pâleur de cire vierge, pâleur blafarde du mourant », l'asthénie intense avec tendance syncopale, l'anorexie, enfin la tachycardie, ou plus rarement, la bradycardie.

Du 6^{me} au 15^{me} jour de la maladie survient le plus souvent, mais non dans tous les cas, une paralysie du voile du palais, puis, en même temps qu'une augmentation rapide et bientôt considérable du volume du foie, apparaissent, du 8^{me} au 10^{me} jour, les signes de défaillance cardiaque : arythmie marquée, extra-systoles, assourdissement des bruits du cœur, puis bruit de galop, rythme fœtal parfois. L'étude électrocardiographique confirme les données de la clinique. La tachycardie est la règle, et il est classique de dire que « la fréquence du pouls est en rapport avec le degré d'intoxication diphtérique ». La bradycardie a également une signification fâcheuse, ainsi que l'affaiblissement du pouls et l'hypotension artérielle. Quant aux troubles urinaires, ils consistent en oligurie ou

anurie, albuminurie qui, d'après Marfan, ne manque jamais, mais dont le degré est variable, cylindrurie, azotémie croissante. Cette hyperazotémie existe souvent dès le début, mais peut s'accroître rapidement au moment où survient le syndrome malin secondaire. Puis à l'anorexie s'ajoutent un ou plusieurs vomissements, alimentaires le plus souvent, faciles, de type cérébral qui, pour Gulat et Suss, sont un signe constant et précoce de paralysie du pneumogastrique. Il y a quelquefois des douleurs abdominales et généralement une constipation marquée.

Feige insiste sur la triade symptomatique :

Signes de défaillance cardiaque ;

Hypertrophie du foie ;

Vomissements, « signe précurseur de la mort ».

Le syndrome évolue en 2 à 4 jours ; la mort, par syncope après quelques secousses convulsives, survient vers le 14^{me} jour, le 1^{er} jour après le vomissement, et ainsi que l'a montré Ho-Ta-Khanh dans sa thèse, le plus souvent pendant la période des accidents sériques, entre le 5^{me} et le 10^{me} jour après la première injection de sérum. La guérison n'est pourtant pas impossible : le syndrome malin était alors incomplet. Si le malade arrive à franchir le cap du 10^{me} jour après la première injection de sérum les troubles s'atténuent progressivement, la diurèse remonte, l'azotémie retombe à la normale, les signes cardiaques s'améliorent, mais l'intoxication diphtérique demeure, comme le prouve la persistance d'un peu de pâleur, de l'asthénie et de la paralysie du voile ; elle va présenter une 3^{me} phase critique aux environs du 30^{me} jour, « comme si les malades subissaient une nouvelle attaque de l'intoxication diphtérique » (Mézard). Caractérisé par des signes toxiques et surtout par une polynévrite, ce syndrome malin tardif est si nettement situé dans le temps que l'on a pu fixer la date limite de l'intoxication diphtérique aux environs du 50^{me} jour.

En effet, bien que les paralysies diphtériques, connues depuis les premières observations de diphtérie aient été bien étudiées depuis Maingault (1854) et que la mort subite tardive ait déjà été signalée dans la diphtérie, c'est Schwentker qui, le premier, décrit une défaillance cardiaque tardive et cite pour la première fois la date du 50^{me} jour. Grenet et Mézard, en 1933, s'attachent à définir les caractères du *syndrome malin tardif* et à déterminer le moment « où l'allure de la maladie évolue franchement vers la guérison ».

L'angine initiale est de gravité variable ; maligne ou sévère : (la première phase a paru évoluer vers la guérison, le malade a échappé au syndrome secondaire) : ou commune, érythémateuse même dans deux cas de Mézard. Le syndrome tardif paraît alors représenter le premier accident de l'affection ; en réalité, quelques signes ont fait réserver le pronostic : la paralysie du voile apparue du 7^{me} au 20^{me} jour, ou tardivement, entre le 25^{me} et le 40^{me} jour, l'albuminurie, fréquente, mais variable, souvent associée à une hyperazotémie modérée ; la pâleur constante, ou transitoire, survenant à l'occasion du moindre effort ; l'anorexie, et plus rarement le vomissement, du 25^{me} au 33^{me} jour. Signalons aussitôt que le vomissement n'a pas ici un pronostic aussi mauvais que dans le syndrome secondaire.

Du 31^{me} au 45^{me} jour, apparaissent d'autres signes et on assiste alors à ce qu'on appelle la paralysie généralisée ».

Les paralysies sur lesquelles nous reviendrons plus loin portent sur le voile du palais, l'accommodation, la musculature externe de l'œil, les membres inférieurs (depuis la simple aréflexie tendineuse jusqu'à la paralysie complète), puis l'abdomen, la nuque, les membres supérieurs, le diaphragme, les muscles bronchiques et thoraciques, le pharynx et le larynx enfin ; c'est alors qu'apparaissent souvent des complications pulmonaires caractérisées par un encombrement bronchique intense à l'auscultation et une élévation thermique importante.

Les troubles cardio-vasculaires sont : tachycardie avec extrasystoles fréquentes, cœur sourd et parfois rythme de galop ; le pouls est petit, irrégulier, et la tension artérielle fréquemment abaissée. Les troubles électrocardiographiques traduisent l'importance de l'atteinte du myocarde.

L'hépatomégalie paraît rare. Quant à l'albuminurie, elle est inconstante. Grenet ne la retrouve à ce stade chez aucun des malades qu'il a observés. L'azotémie est normale ou peu élevée, et la perméabilité rénale est à peu près conservée. La glycémie est basse, la cholestérolémie variable.

Enfin, il existe une angoisse profonde avec une agitation vraiment pénible à voir, due à la dyspnée que provoque l'encombrement bronchique. La mort peut être subite vers le 50^{me} jour ; mais cette éventualité paraît rare. Avec Ho-Ta-Khanh, nous pensons que la mort par paralysie trachéo-bronchique progressive, et asphy-

xie, et parfois broncho-pneumonie terminale, est la plus fréquente.

Cependant, le syndrome malin tardif évolue souvent vers la guérison, après une « crise » plus ou moins nette, caractérisée par une amélioration brusque de l'état général, l'atténuation des paralysies, le relèvement de la tension artérielle et l'amélioration du pouls, la reprise de l'appétit ; il existe parfois une véritable décharge urinaire.

Cette crise se produit, d'après Mézard, vers le 50^{me} jour. « C'est du 50^{me} au 52^{me} jour que le pronostic change ; c'est jusqu'à cette date qu'il faut à tout prix soutenir les enfants. Quand ce terme est atteint, ils sont pratiquement sauvés ». Giraud, Provensal et Lumbroso ont observé un décès au 54^{me} jour et un autre au 60^{me} jour ; un troisième malade a guéri, mais le syndrome tardif a évolué jusqu'au 69^{me} jour, date à laquelle l'enfant a quitté l'hôpital incomplètement guéri.

Nous voyons donc que l'intoxication diphtérique se manifeste dans la diphtérie maligne pendant environ deux mois, et que son évolution présente trois phases dangereuses dont l'allure clinique est bien individualisée. Au delà du 50^{me} jour pour les classiques, du 60^{me} pour notre Maître le Professeur Giraud, l'intoxication diphtérique s'éteint et la guérison est assurée. Nous verrons que cette même allure évolutive se retrouve dans les formes communes de l'affection, et qu'il n'est pas rare d'observer des syndromes secondaires et tardifs incomplets. Nous pouvons, dès maintenant, rendre responsable de l'amélioration du pronostic le traitement sérothérapique précoce, associé à l'anatoxithérapie qui semble juguler la maladie tout au long de son évolution, lui donnant ainsi une allure différente de ce qu'elle était autrefois.

Nous n'insisterons pas, pour le moment, sur les facteurs qui interviennent dans la pathogénie des trois phases critiques, notamment nous ne distinguerons pas ici ce qui revient au terrain de ce qui revient au germe ; mais nous allons, dans une étude analytique conduite organe après organe, essayer de préciser quels sont les tests de la souffrance de l'organisme.

CHAPITRE III

ETUDE ANALYTIQUE DES ATTEINTES ORGANIQUES DANS LA DIPHTERIE

CŒUR ET DIPHTERIE

La fréquence des troubles cardiaques plus ou moins graves dans la diphtérie a conduit de nombreux auteurs à parler d'une électivité nette de la toxine diphtérique pour le myocarde. En vérité, et nous avons déjà insisté sur ce point, l'imprégnation de l'organisme par l'intoxication diphtérique est générale. Mais le tissu myocardique mérite une place à part dans ces localisations viscérales par sa fragilité et par l'importance et l'évidence cliniques que revêtent les manifestations de son atteinte. Ces deux propriétés font non seulement la fréquence avec laquelle les troubles cardiaques sont retrouvés, au lit du malade, mais encore le fait qu'ils peuvent se manifester tout au long de l'évolution de la diphtérie. Cependant, nous pouvons encore, ici, décrire une période critique correspondant en gros, au syndrome secondaire. Nous dirons enfin que ces manifestations cardiaques présentent encore une caractéristique due à leur origine toxinique : ils régressent le plus souvent complètement faisant penser à de simples troubles fonctionnels sans lésion. Il faut, tout de même, à ce propos, tenir compte de certaines observations où les troubles cardiaques ont été retrouvés très tardivement.

La plupart des auteurs classiques témoignent, en effet, de la fréquence des troubles cardiaques dans la diphtérie, puisque Osler admet que l'atteinte cardiaque est la règle au cours de cette affection et que pour Richardson et Schwensen on les trouve dans les pourcentages respectifs de 40 % et de 17 % des cas, ce dernier auteur admettant même le taux de 75 % dans les cas de formes malignes. Marfan en fait les signes capitaux de l'évolution de la diphté-

rie, admettant un parallélisme complet entre la gravité de l'affection et l'intensité des troubles cardiaques. Les études de Lereboullet, Aviragnet, Lutembacher, Zadock Kahn et des écoles étrangères, notamment américaine et allemande, ont bien remis en honneur l'importance des troubles cardiaques et leur valeur pronostique dans la diphtérie. La « Paralysie aiguë du cœur » a connu une fortune plus singulière ; d'abord tenue pour responsable de cet accident si dramatique de l'évolution de la diphtérie : la mort subite, elle en a été dépossédée par la suite, du moins en partie, au profit de pathogénies diverses, notamment endocriniennes surrénales. Il semble cependant, et l'emploi courant des techniques électrocardiographiques vient appuyer cette opinion, que l'on a trop négligé le collapsus cardiaque et la fibrillation de la paroi ventriculaire.

Au cours de l'étude que nous avons poursuivie dans le service de notre Maître le Professeur Giraud, nous avons noté des troubles cardiaques nets 44 fois sur 221 cas de diphtérie commune ou grave, et dans tous les cas de diphtérie maligne. La diversité des troubles relevés nous amène à dire un mot des tests utilisés : tests cliniques surtout (auscultation, tension artérielle, pouls) et aussi électrocardiographiques ; mais le nombre des travaux récents sur ce sujet, en particulier la thèse de Zadock Kahn et le travail récent de notre Maître, en collaboration avec Jouve et Sénès, nous permettront d'être plus bref sur ce dernier point. Nous n'avons pas eu à rechercher de tests anatomiques, notre étude étant volontairement limitée aux cas moyens ; mais nous rapporterons cependant les principales données anatomo-pathologiques nous permettant d'établir sinon la fréquence de l'atteinte cardiaque dans la diphtérie, du moins la sensibilité même du myocarde vis-à-vis de la toxine diphtérique.

Il ne s'agit pas ici, bien entendu, de reprendre la description de l'endocardite apexienne et de la thrombose cardiaque consécutive, qui a été faite par Marfan, Deguy et Winckler, ni des endocardites valvulaires du type de celle décrite par David en 1927, mais d'essayer de trouver des preuves du degré de l'atteinte myocardique. L'école lyonnaise, avec Châlier et Brochier, s'est surtout préoccupée de ces recherches anatomiques, et ces auteurs ont conclu à la rareté des troubles cardiaques dans la diphtérie. Cette contradiction entre les données anatomiques et celles de la clinique et surtout de l'examen électrocardiographique nous amène à insister sur la grande prédominance, au niveau du cœur, du trouble fonc-

tionnel sur la lésion. Le myocarde souffre souvent profondément avant de présenter une lésion nettement organisée que l'anatomopathologiste pourra déceler, et cependant, il faut noter que les examens anatomiques ont été pratiqués pour des diphtéries malignes. On peut objecter, il est vrai, que la rapidité d'évolution et la sidération de l'organisme ne permet, justement pas, d'atteindre le stade lésionnel. Nous allons indiquer, à grands traits, les caractéristiques de ces lésions, d'après Châlier et Brochier, Warthin (cité dans la thèse de Zadock Kahn), Mabhof dans son article sur le volume du cœur dans la diphtérie.

La lésion essentielle est à type de dégénérescence ou de nécrose vitreuse des fibres cardiaques : tuméfaction des fibres musculaires, pertes de la striation, diminution de l'affinité tinctoriale ; les noyaux sont déformés ou en état de picnose ; enfin, dans les formes prolongées on rencontre les lésions de dégénérescence cireuse ou de nécrose type Zenker. Plus tardivement, on voit apparaître le processus régénératif décrit par Heller et Anitschkov. En résumé, deux types de lésions : 1° précoce : dégénérescence vitreuse parenchymateuse ; 2° tardif : petits foyers infectieux, infiltrat de polynucléaires, et grands mononucléaires. L'étude anatomique du faisceau de His présente un grand intérêt (bien que de nombreux auteurs, notamment Châlier et Levrat, l'aient négligée), car les lésions isolées du faisceau de His sont très rares alors que les lésions myocardiques étendues respectant le faisceau de His sont fréquentes. Ici, il y a opposition nette avec la clinique qui montre la fréquence des troubles du rythme. L'étude des lésions anatomiques met en évidence la fréquence des infections surajoutées à l'origine des endocardites décrites, celle de l'association des lésions cardiaques avec des lésions rénales et surrénales.

Nous allons maintenant étudier les *tests cliniques*. Bien que ne tenant compte que des cas nets et des rythmes supérieurs à 120 pulsations à la minute, nous avons relevé 23 fois de la tachycardie chez nos malades. La tachycardie, avec rythme à 120/130 paraît donc être un signe banal au cours de la diphtérie, simple témoin de la nature infectieuse de l'affection, mais cette tachycardie prend à nos yeux une importance toute particulière lorsque son chiffre est nettement plus élevé que celui qui devrait correspondre au degré de la température. Cette discordance entre l'accélération cardiaque et la température nous semble être le témoin d'un syndrome secondaire complet ou ébauché.

En effet, cette tachycardie se voit surtout vers le 10^{me} jour de l'évolution de la diphtérie, alors que le clocher thermique du début de l'affection a déjà disparu. La tachycardie est souvent liée à d'autres troubles cardiaques : extra-systoles, arythmie, éréthisme cardiaque. Sa pathogénie explique d'ailleurs ce fait : il y a, soit hyperexcitabilité du faisceau de His, soit, rarement, fibrillation auriculaire d'où rythme affolé. D'ailleurs, les auteurs classiques avaient déjà décrit, dans les diphtéries légères, les irrégularités du pouls, les bouffées paroxystiques de tachysystolie de courte durée (Aviragnet), que nous avons retrouvées dans l'observation n° 64. Smith trouve une tachycardie sinusale dans 72 % des cas ; Shookoof et Taran notent qu'elle est plus fréquente dans la diphtérie qu'au cours de la scarlatine ; Zadock Kahn montre qu'il s'agit là des troubles les plus fréquemment retrouvés par l'électrocardiographie.

Si l'hyperexcitabilité du sinus et de l'appareil atrio-necteur se traduit souvent par de la tachycardie, elle peut aussi s'objecter par des troubles du rythme.

L'arythmie peut être de types divers : tachycardie paroxystique, extra-systoles, affolement complet du cœur. Souvent elle s'associe soit à un galop, soit à des souffles orificiels. Les extra-systoles en sont les manifestations les plus fréquemment retrouvées (10 fois dans nos observations). Les traces électrocardiographiques des observations n° 44 et n° 64 montrent de telles extra-systoles de types divers. Les électrocardiogrammes et les procédés expérimentaux (injection intra-veineuse de toxine à un chien) montrent, d'autre part, que ces troubles ne relèvent pas d'une paralysie pneumogastrique ou bulbaire, mais bien d'une imprégnation du myocarde par la toxine (Lutembacher, Zadock Kahn, Stienon). Tachycardie et arythmie peuvent donc légitimement se rattacher au syndrome secondaire malin, caractérisé, nous l'avons vu, par l'intoxication de l'organisme ; alors que si l'intoxication est trop brutale d'emblée, ces troubles peuvent ne pas apparaître.

Nous étudierons maintenant la bradycardie : nous ne voulons pas parler, ici, de la bradycardie des formes hypertoxiques avec collapsus, ni de la bradycardie transitoire de la convalescence, mais des formes évoluant avec bradycardie. Dans nos observations de diphtérie bénigne, nous en avons relevé six cas, qui ne se sont pas accompagnés du pronostic sombre que l'on attribue habituellement à ce symptôme dans la diphtérie ; il s'agissait, en effet, de bradycardie sinusale. Par contre, sur 19 cas de diphtéries malignes, trois

ont présenté de la bradycardie et tous trois se sont terminés par une issue fatale. Dans ces cas, l'évolution s'expliquait par des phénomènes de bloc. De là le pronostic très sombre de la bradycardie dans les formes « cardiaques » de la diphtérie (Hubensack, Zadock Kahn). La bradycardie par bloc peut s'associer à un syndrome de Stokes-Adam, avec syncopes et crises épileptiformes, mais celui-ci semble surtout la manifestation d'un bloc auriculo-ventriculaire complet. Lenègre et Weyl, notamment, rapportent un cas de dissociation auriculo-ventriculaire complète avec syndrome de Stokes-Adam passager, qui révéla une diphtérie cutanée méconnue ; ces auteurs insistent sur l'importance de ces faits (60 cas connus) et sur leur date d'apparition : du 4^{me} au 8^{me} jour avec maximum au 6^{me}. Henry a posé la question du rôle de la diphtérie dans l'étiologie du syndrome de Stokes-Adam. Poinso insiste sur les chiffres excessivement bas qu'atteint la brachycardie dans la diphtérie maligne, avec des pauses de 16 à 18 secondes. Nous avons surtout, chez nos petits malades, noté des rythmes à 60 pulsations environ. La rareté des cas où nous avons relevé la bradycardie concorde avec les observations de Smith, Shookoof et Taran qui la signalent deux fois sur 50 cas et Zadock Kahn qui la retrouve une fois (observation 60). Nous retrouverons cette manifestation au chapitre de l'électrocardiographie, nous verrons que le bloc auriculo-ventriculaire diphtérique est souvent insoupçonnable par la clinique, car il peut évoluer sans ralentissement du pouls (Poinso).

Nous avons toujours recherché les autres signes cliniques de souffrance myocardique lors de l'intoxication diphtérique. Le bruit de galop, dont nous savons l'importance pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque par perte de la tonicité musculaire, a été retrouvé 6 fois dans nos observations de diphtérie commune et 4 fois dans celles de diphtérie maligne. Les souffles orificiels, surtout à type de petit souffle systolique de la pointe variable dans le temps, sont plus rares : nous ne les avons rencontrés que 3 fois. L'assourdissement des bruits du cœur a été souvent noté dans nos observations : nous devons encore remarquer que la défaillance cardiaque ne s'est accompagnée d'œdèmes que dans un seul cas (diphtérie maligne d'ailleurs). Ces troubles ont surtout été notés aux environs du 10^{me}/12^{me} jour de la maladie, c'est-à-dire à la phase du syndrome malin secondaire, parfois ils se sont poursuivis jusqu'au 20^{me}. Nous reviendrons plus loin sur les modifications de la tension artérielle. Une manifestation terminale de la myocardite diphtérique dans la

diphtérie maligne est l'augmentation de volume du cœur ; à l'examen radioscopique cet organe apparaît globuleux, les quatre cavités sont dilatées avec légère prédominance des cavités droites. Le bord droit du cœur déborde largement le sternum comme on peut s'en rendre compte par la percussion. Le sujet se cyanose progressivement et l'hépatomégalie, le bruit de galop, le pouls faible et dépressible, viennent signer la défaillance cardiaque. Mabhof a contrôlé cette augmentation de volume du cœur, au cours de 20 autopsies, par la méthode des mensurations linéaires de Kirch. Les ventricules sont dilatés, mais alors que dans le ventricule gauche, chambre de chasse et chambre de remplissage sont uniformément distendues, comme cela se produit dans la dilatation sthénique ; dans le ventricule droit, la chambre de remplissage est nettement plus dilatée que la chambre de chasse (dilatation de type hypotonogène ou hypomyogène de Hering). Cette distension amène souvent un élargissement de l'orifice tricuspide d'où apparition de souffles orificiels.

Les syncopes, les vertiges et le collapsus vasculaire sont fréquents dans la diphtérie. Pour les syncopes nous ne retiendrons ici que celles liées à des extra-systoles. Le collapsus circulatoire dont les deux signes principaux sont la pâleur et la chute de la tension artérielle, a été en grande partie rattachée à une défaillance surrénale, cependant il est impossible actuellement de faire la part de la défaillance cardiaque et celle de la défaillance glandulaire.

Le facteur déclenchant le plus fréquent de cette défaillance cardiaque est l'effort : c'est pourquoi nous ne recherchons pas les épreuves fonctionnelles cardiaques chez les diphtériques ; mais on en a relevé de plus curieux, les travaux de Edmunds et de Kis au Troisième Congrès de Pédiatrie ont essayé d'en dégager des notions étiologiques simples. Nous rapporterons ici, plus longuement un cas qui a fait l'objet d'une publication de Renaud et M^{lle} Duss. Dans cette observation, c'est l'injection d'une très faible quantité de toxine en vue d'une réaction de Shick qui a déclenché les troubles dramatiques du collapsus cardio-vasculaire intense. Ho-Ta-Khanh, dans sa thèse, rapporte un cas identique où l'élément déclenchant fut une injection de sérum glucosé. Il invoque comme pathogénie de ces troubles un déséquilibre vago-sympathique que l'injection objective brutalement. Si nous ajoutons qu'il s'agissait de formes communes de diphtérie, angine ayant duré deux jours dans le cas de Renaud, nous voyons encore là une preuve de la

grande sensibilité de l'organisme vis-à-vis de la toxine diphtérique

A part ces cas de collapsus brutaux *l'étude de la tension artérielle* montre de façon courante un fléchissement au cours de la diphtérie avec maxima compris entre 5,5 et 7, fléchissement surtout net vers le huitième jour, persistant jusqu'au vingtième et même au 31^{me} jour dans un de nos cas. Ces résultats ne nous permettent pas de nous ranger à l'opinion d'auteurs qui veulent voir dans le fléchissement de la tension artérielle un élément de pronostic sombre (maxima au-dessous de 10 pour Grenet). Nous citerons simplement les résultats contradictoires de Kis (basés sur 404 cas) et de Rosembaum qui trouvent une élévation constante de la tension artérielle au cours de la diphtérie.

Nous allons maintenant nous occuper d'une manifestation dont l'étude surtout poussée depuis l'électrocardiographie, nous servira de transition pour passer aux divers troubles des tracés électriques du cœur dans la diphtérie. Cette manifestation est l'arythmie respiratoire. Les pédiatres admettent sa grande fréquence chez l'enfant normal donc sa faible importance au point de vue nosologique. Il s'agit d'une simple variation physiologique du fonctionnement cardiaque en rapport avec la respiration. La distance entre les cycles cardiaques est graduellement variable, l'irrégularité n'apparaissant que pendant les périodes diastoliques. Nous l'avons retrouvée sept fois sur les cas que nous avons plus particulièrement analysés ; tout en nous rangeant à l'opinion générale qui fait de l'arythmie respiratoire une manifestation physiologique normale nous remarquerons que l'arythmie respiratoire apparaît dans tous les cas sauf un entre le 3^{me} et le 11^{me} jour et que dans plusieurs cas nous avons vu cette arythmie se modifier par la suite ; notamment dans un cas l'arythmie ayant cessé le 10^{me} jour a fait place à une bradycardie nette au 13^{me} jour. A la suite de ces constatations nous nous sommes demandé si l'apparition de l'arythmie respiratoire n'est pas conditionnée par une modification de l'état fonctionnel du système nerveux cardiomodérateur ; ce serait alors un phénomène physiologique objectivé et amplifié par le processus morbide comme l'état typhique révèle le dicrotisme latent du pouls. Giraud, Jouve et Sénez soutiennent le même point de vue lorsqu'ils admettent que dans leur observation n° 6, la valeur extrême de l'arythmie respiratoire, le rythme passant de 110 pulsations à la minute, à 67, avec échappement ventriculaire sur le tracé électro cardiographique est pathologique, et classent ce cas parmi les troubles du

rythme d'origine sinusale. Nous signalerons encore que rien ne nous a permis de vérifier la théorie de Mladeck, qui, ayant noté une douleur précordiale constante au cours de l'arythmie respiratoire, a émis l'hypothèse du rôle possible d'un facteur coronarien dans ce trouble cardiaque.

B — TESTS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES.

Avant que l'étude des courants d'action fût entrée dans la pratique médicale, Aviragnet et Lutembacher avaient, à l'aide de phlébogrammes et de cardiogrammes, dressé un tableau précis du trouble des fonctions cardiaques. Leur classification est la suivante :

I° Imprégnation toxinique du sinus :

- a) hyperexcitabilité du sinus, tracés normaux mais fréquence augmentée.
- b) inhibition du sinus : quelques cas de bradycardie sinusale.

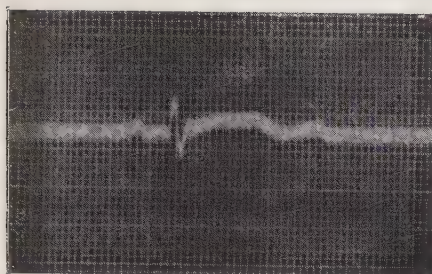
II° Imprégnation toxinique du nœud de Tawara et du faisceau de His :

- a) hyperexcitabilité du nœud et du faisceau : d'où rythme nodal, supranodal, extra-systoles, tachycardie paroxystique, arythmies complexes.
- b) inhibition du faisceau de His : bloc simple ou complexe.

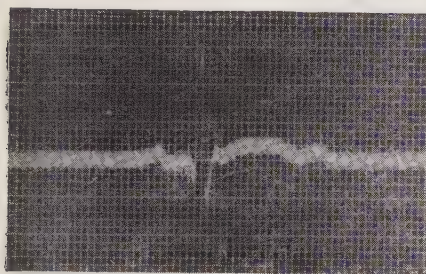
III° Imprégnation toxinique du tissu cardiaque lui-même :

- a) auriculaire : « auricular flutter ».
- b) ventriculaire : avec galop, rythme foetal, érétisme, extra-systoles.

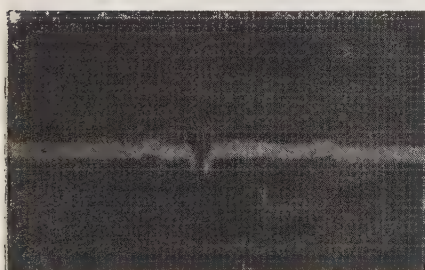
L'électrocardiographie a remplacé ces méthodes graphiques directes. Le nombre des travaux récents montre bien l'intérêt de cette exploration qui permet de déceler des troubles que la clinique ne soupçonne pas et de localiser l'atteinte toxinique. Zadock-Kahn a réuni dans sa thèse de nombreux tracés grâce auxquels il a pu mettre en évidence des troubles électriques fréquents, soit à type de perturbations des complexes, soit à type de retards de la conduction. Anomalies de formes, de durée, d'amplitude du complexe Q. R. S. et de l'onde T. inversion de P. rarement, retards de la conduction par bloc auriculo-ventriculaire qui souvent ne s'accompagne pas de Stokes-Adam mais au contraire d'un pouls



Dérivation I



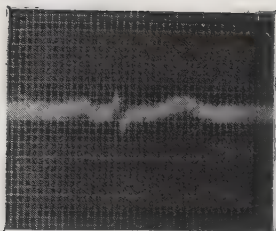
Dérivation II



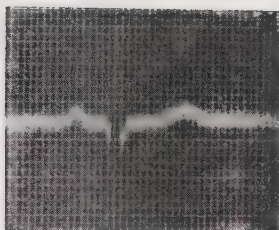
Dérivation III

TRACE 1. — Amitr... Maryse (observation n° 46), 30 janvier 1941

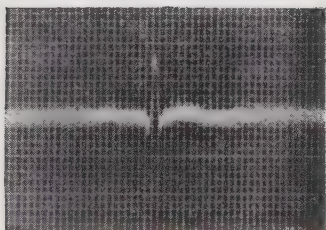
Polyphasisme marqué de Q.R.S. en D_I et D_{II}. Décalage de ST en D_I et D_{II} avec raccordement courbe. Ebauche d'onde de Pardec. T. très peu marqué dans les trois dérivation.



Dérivation I

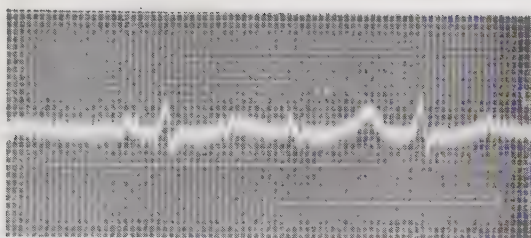


Dérivation II

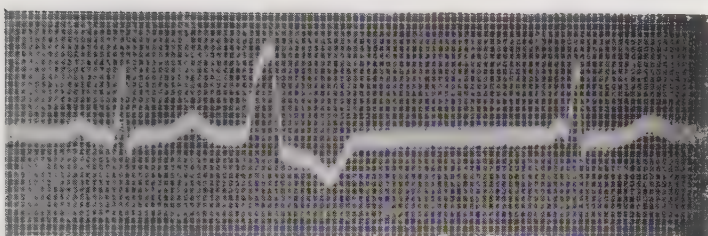


Dérivation III

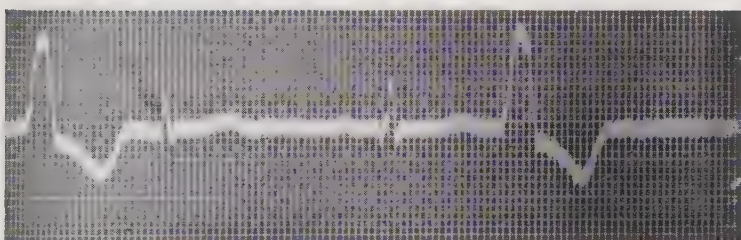
TRACE 2. — Amitr... Maryse (observation n° 46), 4 février 1941
Electro-cardiogramme redevenu normal



Dérivation I



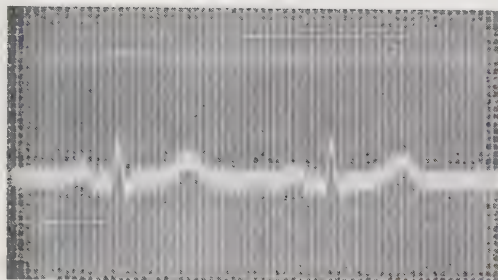
Dérivation II



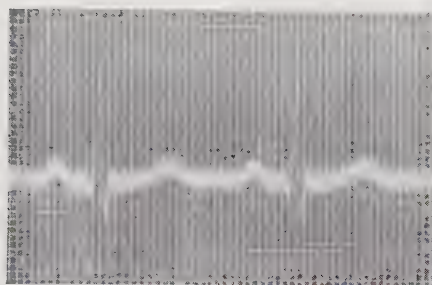
Dérivation III.

TRACE 3. — Maur... Lucette (observation n° 44), 4 février 1941

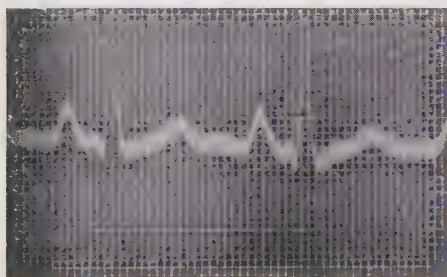
Arythmie respiratoire. En DI extrasystoles ventriculaires gauches interpolées, une extrasystole de morphologie différente suivie d'un repos compensateur. En DII extrasystoles droites décalantes, suivies d'une extrasystole nodale elle aussi légèrement décalante. En DIII extrasystoles ventriculaires droites



Dérivation I

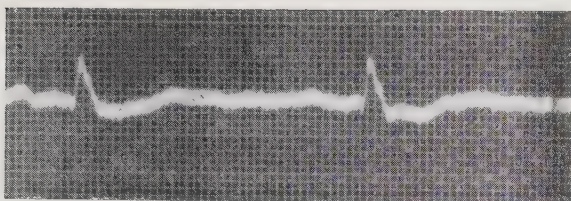


Dérivation II

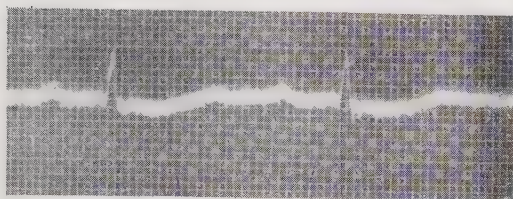


Dérivation III

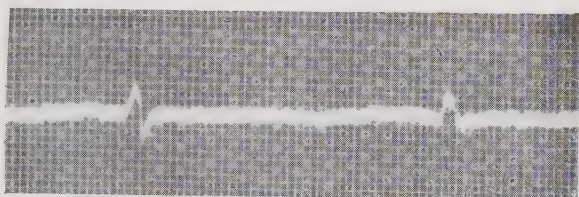
TRACE 4. — Gr... Simone (observation n° 49), 2 octobre 1940
 Electro-cardiogramme normal, PR = 14/100 de seconde



Dérivation I



Dérivation II

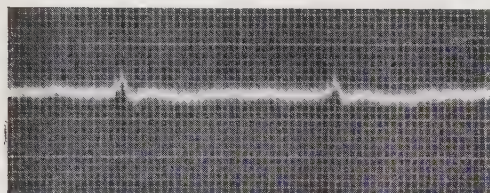


Dérivation III

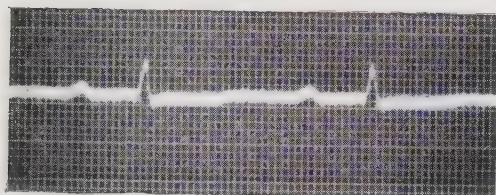
TRACE 5. — Gr... Simone (observation n° 49), 10 octobre 1940

Allongement de PR = 20/100 de seconde. Dans les trois dérivations, diminution de l'amplitude des accidents rapides. Crochetage de PR en DI. Décalage négatif de ST en DI et DII.

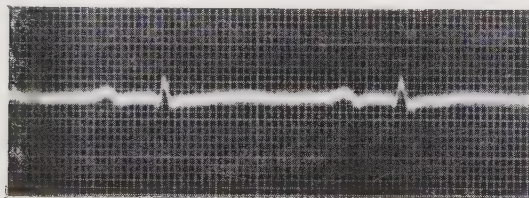
Modifications respiratoires des complexes rapides en DIII



Dérivation I



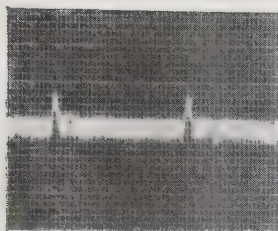
Dérivation II



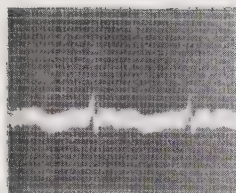
Dérivation III

TRACE 6. — Gr... Simone (observation n° 49), 19 octobre 1940

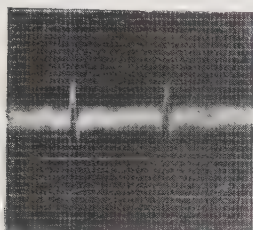
Complexes de faible amplitude. PR = 20/100 de seconde.
Le décalage négatif de ST n'existe plus. Onde T à peu près
inexistante dans les trois dérivations



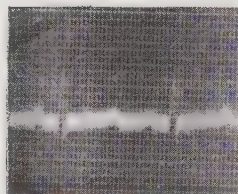
Dérivation I



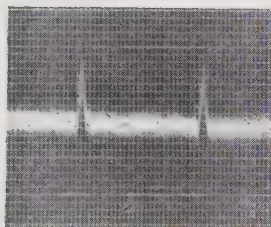
Dérivation I



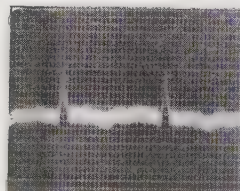
Dérivation II



Dérivation II



Dérivation III



Dérivation III

TRACE 7

Man... Pierre (observation n° 7), 31 juillet 1940. Complexes de faible amplitude, prédominance ventriculaire droite. Onde T absente en D_I et D_{III}, sinusöide et très peu marquée en D_{II}

TRACE 8

Man... Pierre (observation n° 7), 26 août 1940. Tachycardie simple sans altération des complexes

normal ou rapide. Cette association paraît bien particulière aux blocs diphtériques, et ne se traduit parfois sur le tracé que par un allongement anormal de P. R.

Giraud, Jouve, Sénez analysant 50 tracés pris dans 21 observations de diphtérie maligne décrivent, successivement :

- les troubles du rythme d'origine sinusale : extra-systoles surtout,
- les modifications de l'onde P : notamment un cas de dissociation interauriculaire, très net,
- les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, notamment allongement de P. R., dissociation auriculo-ventriculaire ; les auteurs insistent sur le fait que sauf dans un de leurs cas, le rythme ventriculaire est toujours resté rapide, et sur la variabilité des signes,
- les troubles de la conduction dans les branches du faisceau de His : les altérations de Q. R. S. sont très fréquentes (13 fois sur 21 cas observés) divisées en deux groupes : le premier avec crochetage ou bas voltage, mais temps supérieur à 0" 10 ; le second à temps inférieur à 0" 10 se divise lui-même : en « bloc d'arborisation » et « bloc de branche ».
- Enfin les modifications isolées du segment S. T. et de l'onde lente T : très fréquentes, polymorphes, les plus durables.

Les auteurs insistent ensuite sur le fait que l'électrocardiographie ne peut être, à elle seule, la base du pronostic. Dans la diphtérie les diverses souffrances organiques sont en effet trop intriquées pour que l'examen d'un seul élément permette de faire un pronostic. D'ailleurs la régression de troubles électrocardiographiques très nets et très importants a été notée, fait qui vient encore montrer la prééminence du trouble fonctionnel sur la lésion dans la diphtérie. Les auteurs font enfin un parallèle entre la règle de Châlier et les données pronostiques de l'e. c. g.

Nous avons relevé dans nos propres observations :

- des extra-systoles d'origine sinusale ou non. Dans le tracé de l'observation n° 44, notamment, nous voyons des extra-systoles de types divers : extra-systoles nodales, ventriculaires droites et ventriculaires gauches, interpolées ou décalantes.
- des troubles de la conduction : allongement de P. R. (20/100 dans un cas).

- des troubles de la conduction dans le faisceau de His : polyphasisme des complexes, dans un cas allongement de Q. R. S. (à 7/100 de sec.).
- modifications de S. T. : une ébauche d'onde de Pardee (observation 44) des modifications fréquentes de T. qui est généralement peu marquée et souvent absente.

Nous retiendrons de cette étude des manifestations cardiaques de la diphtérie : la bénignité et la fréquence relatives des troubles de l'excitabilité : extra-systoles, tachycardie, qui surviennent au début de la maladie lorsque l'imprégnation toxinique du myocarde est légère ; et le pronostic beaucoup plus réservé des troubles de la conduction : bradycardie, dissociation auriculo-ventriculaire qui attestent une intoxication plus profonde.

Les troubles cardiaques régressent le plus souvent de façon complète comme le montrent les électrocardiogrammes. Cependant Stienon a récemment rapporté le cas d'une fillette qui présentait plusieurs mois après une diphtérie, un bruit de galop de la tachycardie, des extra-systoles. D'ailleurs il n'est pas rare d'observer des arythmies extra-systoliques persistant longtemps.

REIN ET DIPHTERIE

Dès 1857, la fréquence de l'albuminurie dans la diphtérie a été signalée par un médecin anglais, Wade, puis par de nombreux auteurs français Bouchut, Empis, Germain Sée entre autres ; Trouseau, dans ses cliniques de l'Hôtel-Dieu, dit qu'elle représente « un accident fréquent ». Pour Gubler, l'albuminurie est un test de l'angine diphtérique. La question fut remise à l'étude après la découverte du bacille de Loeffler qui permit le contrôle bactériologique de la diphtérie et aussi après l'avènement de la sérothérapie. Plus près de nous, Marfan montra la fréquence de l'atteinte rénale en même temps que de l'atteinte cardiaque et surrénale. Mais c'est l'école lyonnaise avec Châlier et ses élèves Mollon et Brochier qui, en 1925, mit au premier plan le rôle des lésions rénales dans la diphtérie.

Rappelons les constatations anatomo-pathologiques, biologiques et cliniques sur lesquelles ont pu s'étayer les diverses conceptions pathogéniques.

Ici encore, l'étude anatomo-pathologique n'a, bien entendu, pu être pratiquée que dans la diphtérie maligne.

Macroscopiquement, les différents auteurs s'accordent à reconnaître des modifications assez discrètes, surtout une congestion plus ou moins intense des reins dont la capsule n'est que très rarement adhérente.

L'examen histologique révèle diverses lésions : les phénomènes congestifs sont à peu près constants, les capillaires, ainsi que les petits vaisseaux, sont distendus et gorgés de sang. La congestion est diffuse ou parcellaire s'accompagnant en certains points de raptus hémorragiques. Les lésions interstitielles sont plus rares, ainsi que les lésions glomérulaires ; les lésions sont surtout épithéliale (8 fois sur 12 observations pour Châlier) ; elles s'observent au niveau des tubuli contorti, à tous les degrés, depuis l'atteinte de quelques tubes avec tuméfaction des cellules jusqu'à l'abrasion cellulaire plus ou moins marquée ; elles sont variables selon les cas, et dans un même cas d'une zone à l'autre. Dans les formes hypertoxiques, l'atteinte rénale est discrète, car elle n'a pas le temps de se constituer ; dans les formes où la mort survient plus tardivement, il existe des lésions parenchymateuses, mais toujours parcellaires.

Nous renvoyons pour plus de détails à l'excellent travail de M^{me} Poinso. Pour elle comme pour Châlier, la néphrite diphtérique est « avant tout une tubulonéphrite dégénérative où les phénomènes congestifs ont une place de choix ». Mais cette atteinte est relativement discrète et les altérations rénales dans la diphtérie maligne ne sont pas plus importantes que celles des autres viscères.

L'étude du syndrome urinaire dans la diphtérie a fait l'objet de la thèse de Raoul Labbé en 1903, puis a été reprise par Lereboullet, Gournay et Donato, enfin par Grenet en 1934.

La diurèse est très diminuée d'emblée dans la diphtérie maligne ou décroît progressivement au moment du syndrome secondaire. Elle remonte lentement, au contraire, dans les formes évoluant vers la guérison. Il existe aussi une oligurie plus ou moins nette dans les premiers jours de l'angine diphtérique commune ou moyenne, au moment de la poussée thermique du début ; c'est ce que nous avons observé pendant notre passage au pavillon de la diphtérie bien que le jeune âge des sujets rende difficile l'emploi systématique de la courbe d'urines. Pour Lereboullet, la période de rétention est plus marquée du 2^{me} au 4^{me} jour, le volume tend ensuite vers un maximum qui sera atteint du 8^{me} au 11^{me} jour de la maladie.

La densité offre une courbe inverse du volume des urines.

Parmi les tests d'atteinte rénale, *l'albuminurie* est l'un des plus simples à rechercher. D'après la plupart des auteurs, elle serait à peu près constante dans la diphtérie quelle qu'en soit la forme ; citons cependant quelques statistiques (postérieures à l'époque bactériologique) montrant les divergences suivant les observateurs : sans tenir compte de la gravité de l'angine, la fréquence de l'albuminurie serait de 64 % pour Sevestre, 95 % pour Lebreton, 47,95 % pour Joubert, 75 % pour Labbé, 45 % pour Mollon. M^{lle} Lavit observe de l'albuminurie isolée dans 50 % des diphtéries bénignes, de l'albuminurie isolée ou associée à de la cylindrurie et à une hyperazotémie légère dans 80 % des diphtéries moyennes avec paralysie tardive ; enfin, une néphrite plus ou moins intense dans 80 % des diphtéries malignes. Grenet observe beaucoup moins souvent ce symptôme.

Nous-même, sur 221 observations d'angines bénignes, moyennes ou graves, ne relevons l'albuminurie que 37 fois, soit environ dans 17 % des cas. Par contre, elle existait 15 fois sur 19 observations de diphtérie maligne mortelle, c'est-à-dire dans 80 % des cas.

Le taux de l'albuminurie varie dans les formes légères, moyennes et submalignes de traces indosables à quelques centigrammes, elle ne dépasse 1 gramme que dans nos observations n° 11 et n° 43, pour disparaître d'ailleurs définitivement quelques jours plus tard. Dans nos observations de diphtérie maligne mortelle elle est, d'une façon générale, peu élevée, de quelques centigrammes le plus souvent, à 8 grammes une seule fois. Mais elle est ici très précoce et persiste jusqu'à la fin, tandis que son apparition est très variable dans les formes bénignes ou moyennes et Trousseau avait signalé son apparition intermittente et ses variations d'un jour à l'autre. Barbier, dans sa thèse, avait déjà constaté que « l'albuminurie persistante doit faire redouter une forme grave ou mortelle et qu'elle est beaucoup plus inquiétante que l'albuminurie passagère ». Pour M^{lle} Lavit, elle surviendrait dès les premiers jours avant tout traitement et d'autant plus précocement que la forme de l'angine est plus grave. Grenet ne rattache pas ce symptôme à l'intoxication diphtérique, car il remarque que de petites albuminuries souvent indosables, mais parfois beaucoup plus importantes, se manifestent au moment des accidents sériques et disparaissent avec eux. Nous avons observé l'albuminurie dans la plupart de nos cas du 5^{me} au 13^{me} jour de la maladie, quelle que soit la date de la sérothérapie,

et deux fois seulement elle est apparue après le 20^{me} jour. Nous reviendrons plus loin sur l'action de la sérothérapie sur le rein.

Enfin, l'albuminurie est fugace et nous ne l'avons pas vu persister au delà de 5 à 7 jours dans les formes les plus prolongées.

La cylindrurie est, pour Lereboullet plus fréquente qu'on ne l'admet classiquement ; elle est parfois associée à l'hématurie microscopique dans les formes graves.

La phosphaturie est assez intense surtout à l'occasion de la moindre complication ; elle est au maximum du 8^{me} au 13^{me} jour de l'angine ; ici, l'action de la sérothérapie paraît évidente. Pour Grenet, la phosphaturie est surtout abondante 40 heures après l'injection de sérum.

L'élimination des chlorures est strictement conditionnée par le régime alimentaire (Lereboullet, Gournay et Donato).

La courbe d'urée urinaire montre une décharge énorme le 1^{er} jour, puis la courbe est ascendante avec un maximum qui sera atteint au moment de l'accalmie des signes initiaux et de la chute thermique. L'excrétion de l'urée paraît accrue par les injections de sérum.

L'urobilinurie est presque constante chez l'enfant (Labbé, Grenet). Lereboullet, Gournay et Donato la constatent dans 87 % des cas ; nous l'avons rarement retrouvée dans les diphtéries communes. Enfin, l'indicanurie est assez fréquente et persistante, tandis que les pigments biliaires sont exceptionnels.

L'étude de la perméabilité rénale par les épreuves de l'élimination de l'eau, du chlorure de sodium, du bleu de méthylène et de la phénolsulfone-phtaléine ont montré à Lereboullet, Gournay et Donato que la perméabilité rénale est modifiée dans une faible mesure et que l'état normal a rapidement tendance à se rétablir. La détermination du degré de rétention uréique par le rapport azotémique, la constante d'Ambard, le dosage de l'urée rachidienne et son rapport avec l'urée sanguine leur ont également montré que cette rétention azotée était surtout manifeste dans les fortes azotémies des diphtéries malignes mortelles. R. Labbé, en 1903, avait déjà affirmé la conservation de la perméabilité rénale et Grenet constate qu'il n'y a pas de diminution de l'excrétion uréique malgré une azotémie élevée.

Il ne nous a pas été possible de pratiquer ces épreuves étant donné le jeune âge de nos malades.

L'étude de l'azotémie nous retiendra plus longtemps.

Ainsi que nous l'avons déjà rappelé, Châlier et ses élèves ont les premiers attiré l'attention sur la fréquence de l'hyperazotémie dans la diphtérie maligne. Sur 12 observations de diphtérie maligne mortelle, Châlier, Levrat, Froment et Donato relèvent 11 fois une azotémie prononcée qui le plus souvent dépasse 1 gramme. A la suite de toute une série d'observations cliniques et expérimentales sur le cobaye, Châlier conclut que « si le rein n'est pas seul en jeu, il est frappé de façon constante et élective » dans toutes les formes de diphtérie et affirme de nouveau la valeur pronostique de l'azotémie : « lorsque dans une diphtérie maligne le taux de l'urée atteint ou dépasse 1 gramme, surtout à deux examens successifs, le pronostic est presque à coup sûr fatal ». Lereboullet, Gournay et Donato trouvent dans 80 % des cas d'angine diphtérique maligne mortelle un taux d'urée sanguine initial et terminal supérieur à 0,50 gramme 0/00.

Les conclusions de Grenet, M^{lle} Lavit et de M^{me} Poinso sont comparables à celles de Lereboullet. Sur 19 cas, observés dans le service de diphtérie maligne ayant évolué vers la mort, l'azotémie est 17 fois supérieure à 1 gramme, deux fois seulement elle n'atteint pas ce chiffre, mais dépasse 0,80 gramme.

Dans la diphtérie bénigne et moyenne, Grenet admet que l'azotémie n'est pas augmentée ou ne dépasse pas 0,50 grammes 0/00 et que le retour à la normale est rapide ; pour lui, l'azotémie est liée à l'oligurie du début. Sur 85 observations d'angines bénignes, moyennes ou sévères où le taux de l'azotémie a été recherché, nous relevons :

24 fois un taux égal ou supérieur à 0,50 gramme 0/00, mais inférieur à 1 gramme et dépassant rarement 0,60 0/00 et 18 fois un taux compris entre 0,40 et 0,50 0/00. (Nous admettons que le chiffre de 0,40 0/00 doit être considéré comme la limite du taux normal d'urée sanguine chez nos petits malades soumis à un régime hypo-azoté).

L'azotémie survient habituellement dès les premiers jours de la maladie et se manifeste le plus souvent dès le premier dosage à l'entrée de l'enfant dans le service. Elle décroît ensuite progressivement et le retour à la normale a toujours été observé, vers le 12^{me} ou le 14^{me} jour dans les cas où elle est le plus prolongée. Elle ne paraît pas plus marquée pour les formes sévères que pour les

formes moyennes. Par contre, le retard du traitement sérothérapique est parfois en cause (voir observations n^{os} 4 et 34).

D'autre part, l'hyperazotémie n'est pas toujours en rapport avec l'albuminurie, ces symptômes sont souvent indépendants dans nos observations : soit qu'ils apparaissent isolément (observations n^{os} 13, 16, 31, 35, 44, 47, 52 et 63), soit que leurs dates d'apparition ne concordent pas exactement. Cependant, nous notons leur coexistence ou leur succession dans 18 % de nos cas de diphtéries communes ou graves, ce qui est en faveur d'une atteinte rénale sérieuse.

Quant au syndrome urémique dont l'authenticité a été bien discutée à propos de la diphtérie maligne par M^{me} Poinso dans sa thèse, nous ne l'avons retrouvé de façon indiscutable dans aucune de nos observations de diphtérie maligne ; nous n'avons pas non plus constaté d'hypertension artérielle. Une seule fois le malade a présenté des œdèmes, mais au cours d'un anasarque relevant de troubles cardiaques très graves dans un syndrome secondaire d'ailleurs mortel. Dans nos diphtéries communes où le taux d'azotémie est inférieur à 0,70 0/00, la traduction clinique de cette hyperazotémie est le plus souvent absente ; c'est fréquemment une simple découverte de laboratoire au cours de recherches systématiques.

S'il ressort de cette étude que la *valeur pronostique de l'azotémie* est capitale et que nous n'avons jamais trouvé en défaut la loi de Châlier, la pathogénie de ce symptôme est encore discutée. Nous ne nous attarderons pas sur les nombreuses théories tour à tour soutenues à ce sujet.

Le rôle du rein nous paraît indiscutable ; en faveur de la théorie rénale de Châlier plaident la fréquence des lésions anatomiques dans la diphtérie expérimentale bénigne, même dans les cas où l'infection est cliniquement inapparente et, d'autre part, la fréquence de la coexistence de l'albuminurie et de l'azotémie. Par ailleurs, l'absence de séquelles semblerait opposer l'importance de l'atteinte rénale dans la diphtérie, à celle qui existe dans la scarlatine, par exemple. Plusieurs facteurs extra-rénaux sont ici en cause : soit l'oligurie du début (qui peut être elle-même d'origine rénale, ainsi que l'a avancé Châlier), soit une lésion nerveuse ou une atteinte des surrénales, d'après Lereboullet, soit enfin un excès de production en particulier par hyperuréogénie d'origine hépatique et par désintégration cellulaire (M^{lle} Landowski).

Nous discuterons enfin l'influence de la sérothérapie sur ces manifestations rénales. Les auteurs allemands Weissmann, Ortel et Riter admettant que la néphrite survient le plus souvent dans les formes graves où la dose de sérum a été élevée, ont posé la question de l'influence des albumines étrangères sur le rein ; puis Mya, Mongon, Variot auraient constaté de l'hyperazotémie et de la phosphaturie chez l'enfant sain après sérothérapie. Par contre, G. Poix, puis Zagari et Calabresi, Goujet, n'observent aucune modification en pratiquant des injections de sérum sur des lapins déjà albuminuriques. Joubert, à son tour, constate que l'albuminurie est moins fréquente depuis le traitement par le sérum de Roux. Nous avons déjà cité l'opinion de Grenet, pour qui l'albuminurie serait à rattacher aux accidents sériques. Enfin, M^{lle} Lavit admet que dans les cas bénins, l'albuminurie précocement observée, réapparaît parfois au moment des accidents sériques pour disparaître ensuite, et que dans certains cas, où elle est associée à une hyperazotémie, on assiste à une augmentation brusque de ces deux symptômes, comme si « le filtre rénal atteint laissait passer les albumines hétérogènes ». L'atteinte rénale serait donc, pour cet auteur, de toutes façons préexistante.

Dans nos observations, nous notons plusieurs cas où l'albuminurie existait dès l'entrée, mais surtout, ainsi que nous l'avons déjà indiqué plus haut, sa date d'apparition est située entre le 5^{me} et le 13^{me} jour de la maladie, *quelle que soit la date de la sérothérapie*. Enfin, le nombre de cas où nous retrouvons de l'albuminurie est relativement peu élevé par rapport aux statistiques plus anciennes citées plus haut, ce qui est en faveur de l'action favorable de la sérothérapie sur le rein.

Quant à l'azotémie, elle est, nous l'avons vu, le plus souvent précoce. Nous la trouvons en général élevée au début de la maladie, puis progressivement décroissante, même au moment des accidents sériques (voir observations 9, 10, 11, 13, 18, 19, 20, 24, 30, 31, 36, 40, 43).

Enfin, nous avons pratiqué quelques dosages chez des sujets hospitalisés par erreur au pavillon de la diphtérie pour des angines banales et chez qui le traitement sérothérapique avait été institué. Nous avons, dans ces cas, noté deux fois de l'albuminurie dès l'entrée, transitoire d'ailleurs, et une fois une azotémie à 0,50 gr. 0/00 au 4^{me} jour. Aucune accentuation de ces symptômes n'a été observée au moment des accidents sériques.

Nous pensons donc que l'action de la sérothérapie est hors de cause dans la néphrite diphtérique.

Nous avons vu que l'atteinte rénale se manifeste fréquemment dans la diphtérie par des néphrites albumineuses, azotémiques ou associées, survenant au début de l'affection ou le plus souvent à la période du syndrome secondaire entre le 4^{me} et le 14^{me} jour. Elles correspondent donc bien aux deux premières phases critiques de l'intoxication diphtérique, mais elles sont transitoires, de courte durée. Lereboullet, Grenet, M^{lle} Lavit, M^{me} Poinso, n'ont jamais observé de séquelles rénales.

Cependant, l'observation de plusieurs cas de néphrites aiguës survenues chez des enfants ayant eu quelques mois auparavant une diphtérie bactériologiquement prouvée fait penser à la possibilité d'une fragilisation persistante de l'appareil urinaire par la toxine diphtérique. Les séquelles rénales latentes seraient brusquement objectivées à l'occasion d'un épisode pathologique souvent banal.

SURRENALES ET DIPHTERIE

Depuis les premiers travaux d'Oppenheim et Loeper, de nombreux auteurs se sont attachés à l'étude des troubles surrénaliens dans la diphtérie. Il est vrai que la plupart de ces travaux se rapportent à la diphtérie maligne, mais nous avons pu mettre en évidence dans nos observations de diphtérie commune, certains signes qui nous permettent de penser à une ébauche de ce syndrome.

Nous ferons un bref rappel des lésions surrénaliennes, le plus souvent retrouvées dans les nécropsies de diphtérie maligne ; comme pour les autres organes, nous admettons que les lésions de diphtérie commune ne diffèrent de celles-là que par le degré, jusqu'à se réduire à de simples troubles fonctionnels. Les lésions anatomiques sont surtout de type hémorragique : hémorragies macroscopiques, disloquant les travées cellulaires de la glande, ou microscopiques, capillaires dilatés, petites suffusions, infiltration lymphocytaire diffuse ou nodulaire. Ces lésions prédominent dans la corticale et dans la zone intermédiaire entre médullaire et corticale (Loschke, Brochier). Elles ont surtout été étudiées et mises en valeur par Lereboullet et Châlier, qui admettent leur existence dans toute diphtérie. Cependant, Hannes, Marfan les trouvent moins constantes et moins importantes et sur 8 autopsies faites dans les meilleures conditions, Poinso et Poursines trouvent 6 fois des surrénales intactes.

L'étude du syndrome surrénalien dans la diphtérie a été dominée par deux ordres de faits : la description des accidents de l'insuffisance surrénale aiguë par Sergent et L. Bernard, la mise au point du syndrome clinique et humoral de la maladie d'Addison. D'autre part, Châlier a montré expérimentalement que dans l'intoxication diphtérique du cobaye, l'hyperazotémie qui précède la mort coexiste avec une inhibition de la fonction antitoxique de la surrénale et, récemment, A. Valette montre le syndrome surrénalien au cours de la diphtérie intriqué avec le syndrome néphritique ; pour lui, il faut distinguer la défaillance aiguë et la défaillance progressive, cette dernière se traduisant par l'albuminurie, la cylindrurie, l'hyperazotémie au niveau de l'appareil rénal, des troubles gastro-intestinaux, des vomissements, de la diarrhée, de l'adynamie et de l'hypotension au niveau de l'appareil surrénal. Cette opinion diffère donc de celle de Hallion qui, dans le syndrome insuffisance surrénale distingue un syndrome chronique caractérisé par la mélanodermie, un syndrome subaigu caractérisé par la chute de la tension artérielle, un syndrome aigu où dominent les troubles gastro-intestinaux.

Trois symptômes nous paraissent devoir être rattachés à l'atteinte des surrénales par la toxine diphtérique :

L'asthénie d'abord, intense et très précoce, elle apparaît avec les premiers signes d'angine, c'est un élément en faveur de l'étiologie diphtérique de l'affection. Elle est à peu près constante et surtout marquée chez le grand enfant et l'adulte, et persiste pendant des semaines parfois. Elle a tour à tour été considérée comme un signe d'atteinte rénale ou hépatique, mais son intensité, sa persistance (3 semaines à un mois, parfois davantage), l'action thérapeutique indiscutable des extraits surrénaux sont en faveur d'une localisation toxique surrénale.

L'hypotension est un bon test d'insuffisance surrénale lorsqu'il s'agit d'insuffisance chronique ou subaiguë, mais ici la fréquence avec laquelle on peut mettre en évidence une tension artérielle normale enlève à ce symptôme une partie de son importance. Il semble que dans la plupart des cas où nous avons observé une chute de tension, celle-ci s'est produite vers le 10^{me} jour, en même temps qu'apparaissent quelques signes d'atteinte cardiaque.

La pâleur est un signe précoce et presque constant dans la diphtérie commune, elle semble être en relation avec un certain degré de collapsus vasculaire. On a pu invoquer aussi une atteinte rénale

ou une diminution du taux de l'hémoglobine ; son accentuation est un signe d'alarme annonçant les syndromes secondaires ou tardifs. Quant aux vomissements, ils peuvent relever de troubles hépatiques ou rénaux.

Enfin, les signes humoraux de l'insuffisance surrénale ont été étudiés par Lereboullet et Donato pour la cholestérolémie, Lereboullet et Pierrot pour la glycémie. A. Valette signale l'abaissement du taux de la natrémie, de la chlorémie et de la réserve alcaline. Pour cet auteur, l'association hypochlorémie et hyperazotémie signifierait l'atteinte surrénale. Prochawska, Samari et Poinso notent de l'hyperglycémie et de l'hypocholestérolémie, mais l'étiologie purement surrénalienne de ces troubles est vivement combattue par Poinso.

Nous n'avons pu faire de recherches systématiques, en raison de la difficulté de ces explorations chez l'enfant, aussi nous bornons-nous à rappeler les opinions ci-dessus données.

Il est donc difficile actuellement de vouloir, avec Lereboullet, isoler des tests certains d'insuffisance surrénale, les surrénales paraissent seulement participer à « l'orage toxique » qui ébranle l'organisme. D'ailleurs, les connaissances que nous avons sur le rôle antitoxique de la surrénale plaident en faveur de son atteinte au cours de l'imprégnation toxique de l'organisme, mais il est assez illusoire de vouloir faire la part exacte de la défaillance de chaque organe ; ainsi le collapsus vasculaire peut s'expliquer par une insuffisance surrénale, mais aussi par une défaillance de myocarde qui peut elle-même s'expliquer par une atteinte du muscle ou par le manque d'hormone angéiotonique d'origine surrénale.

Il s'agit donc de défaillances organiques intriquées. L'hypothèse de Châlier et Froment, reprise par Valette, mettant au premier plan la corrélation surréno-rénale, est, à ce point de vue, intéressante. Nous avons déjà dit que l'étude de nos cas personnels nous fait penser à un syndrome de ce type dans la diphtérie commune, syndrome apparaissant de façon précoce, mais dont certaines manifestations, notamment l'asthénie, persistent longtemps.

FOIE ET DIPHTERIE

La participation hépatique aux souffrances viscérales de la diphtérie a été surtout étudiée au cours de la diphtérie maligne. Ici, en effet, et contrairement à ce que nous avons rapporté pour le cœur,

les tests anatomo-pathologiques sont nets alors que les signes cliniques sont rarement retrouvés et surtout difficilement interprétés avec certitude.

Les tests anatomo-pathologiques ont été bien étudiés par Châlier, Levrat, Froment et Roman-Monier à Lyon, et par Poinso et Poursines à Marseille. Il y a d'une part hépatite subaiguë, inflammatoire, d'ordre toxi-infectieux avec dégénérescence granulo-graisseuse des cellules, aspect trouble des éléments nobles, infiltration du tissu conjonctif par des cellules rondes formant parfois des nodules ; d'autre part, des réactions congestives ou hémorragiques, qu'il s'agisse d'altérations faisant partie du processus général de l'inflammation ou d'altérations à type de stade locale ou sus-hépatique.

Les tests cliniques sont beaucoup moins nets que les tests histologiques et plus difficiles à étudier.

L'hépatomégalie est fréquente dans la diphtérie maligne, à la période du syndrome malin secondaire ; elle est le plus souvent modérée (en moyenne, le foie déborde le rebord costal de 2 à 4 travers de doigts), mais cette hépatomégalie est surtout liée à l'atteinte cardiaque et elle s'accroît alors rapidement.

Les douleurs abdominales, les vomissements sont rattachés par de nombreux auteurs au syndrome surrénalien de la diphtérie. Poinso, par contre, rapporte plusieurs cas où des douleurs abdominales avaient été observées, alors que les surrénales étaient nécropsiquement intactes ; la question n'est pas suffisamment tranchée pour admettre une étiologie hépatique certaine ; les vomissements en particulier, peuvent relever d'une atteinte rénale ; quant à la cholestérolémie et à la glycémie, si leur taux est classiquement abaissé dans la diphtérie, il est en fait trop variable pour donner des renseignements précis. Il est par ailleurs difficile de préciser dans quelle mesure le foie intervient dans l'hyperazotémie. L'urobilinurie, fréquemment retrouvée, est en faveur d'une atteinte hépatique discrète.

Enfin, les altérations de la crase sanguine, surtout celle de type hémogénique, font penser à des troubles des fonctions hépatiques ; mais Poinso met bien en lumière le fait que la toxine diphtérique capillarotrope peut créer peut-être elle-même les lésions des parois capillaires sans mettre en jeu la glande hépatique.

Pour toutes ces raisons, il est impossible de mettre en évidence un signe indiscutable d'atteinte hépatique dans la diphtérie ; aucune

de nos observations de diphtérie commune ne nous permet de la signaler avec certitude. Cependant, connaissant le rôle antitoxique du parenchyme hépatique, la fréquence des lésions hépatiques organiques au cours de nécropsies de diphtérie maligne, il semble bien improbable que le foie reste indemne au milieu de l'intoxication générale de l'organisme ; mais force nous est d'admettre que dans la diphtérie commune du moins et pendant toute son évolution, la souffrance de la glande hépatique est cliniquement muette.

Par ailleurs, dans nos observations, nous n'avons jamais relevé de modifications spléniques. La réaction ganglionnaire locale est toujours marquée, souvent plus intense, mais nous n'avons jamais noté de réaction généralisée.

L'atteinte du système réticulo-endothélial n'est donc pas cliniquement décelable.

SANG ET DIPHTERIE

A la fois infection aiguë localisée et intoxication générale de l'organisme, la diphtérie doit nécessairement entraîner des manifestations sanguines. D'ailleurs, nous avons déjà montré par l'exposé de nos observations, quelle est l'importance pronostique d'une élévation du taux de l'urée sanguine, fait bien mis en évidence par Châlier.

Les autres troubles sanguins sont loin d'occuper la même place en clinique ; ils sont beaucoup plus variables et les opinions des différents auteurs divergent notablement à leur sujet.

Le fait que la diphtérie est un processus infectieux devait amener les chercheurs à étudier la formule sanguine, comme la connaissance des purpuras infectieux et des cas de diphtéries hémorragiques devaient les orienter vers l'étude de la crase sanguine. Toutes ces recherches sont restées fragmentaires jusqu'aux deux revues générales parues dans le *Sang*, l'une en 1934, par J. Châlier et A.-M. Samari, l'autre en 1935, par Poinso.

Nous dirons aussitôt que ces auteurs sont souvent en contradiction : les troubles sanguins dans la diphtérie ne peuvent encore être bien systématisés, de même leur moment d'apparition et ses relations avec les divers syndromes secondaires et tardifs n'a pas été précisé. Ces troubles ne semblent pas être très fréquents ; nous ne pouvons apporter des faits personnels, n'ayant pas pratiqué systématiquement d'explorations sanguines.

Alors que dans la diphtérie maligne, les signes de la série hémorragique font en général partie intégrante du tableau clinique, quatre fois seulement nous avons pu mettre en évidence des troubles de la crase sanguine : dans une première observation, le petit malade a présenté une épistaxis très abondante au 9^{me} jour, avec signe du lacet faiblement positif ; dans le 2^{me}, on notait de fines hémorragies aux points de piqûre, avec signe du lacet nettement positif. Dans deux autres observations, nous avons noté une irrétractilité du caillot.

Les modifications des éléments figurés du sang portent d'abord sur les globules rouges : leur numération est sans intérêt, elle est très variable, allant de l'hypoglobulie légère à l'hypoglobulie manifeste, qui est rare ; le plus souvent, le chiffre de globules rouges oscille autour de la normale. Quelques formes anormales ont été retrouvées dans certains cas. Nous avons vu que pour Châlier, la pâleur des diphtériques n'est pas due à une hypoglobulie, mais à une diminution de l'hémoglobine. La leucocytose n'est pas constante, son élévation est de mauvais pronostic, mais sa diminution, élément favorable pour Châlier, peut très bien, pour Poinso, coïncider avec l'approche de la mort. Peut-être les myélocytes ont-ils une importance particulière ? Besredka a montré que l'injection de sérum ne provoque pas de leucocytose.

Quant aux plaquettes, leur nombre serait augmenté pour Châlier et Samari. Il y a une hyperplaquettose notable au cours des éruptions sériques. Enfin, les stigmates sanguins (lacet, temps de saignement, temps de coagulation, rétractilité du caillot) sont très variables, mais il y a plutôt, ainsi que nous l'avons observé, prédominance des troubles de la série hémogénique. Le rôle d'une atteinte hépatique par la toxine diphtérique mal précisé, est, nous l'avons vu plus haut, peut-être capital. Nous ne ferons donc pas état des modifications sanguines dans notre étude des syndromes secondaires et tardifs.

SYSTEME NERVEUX ET DIPHTERIE

Si les paralysies diphtériques avaient déjà été observées avant Bretonneau, leur nature diphtérique n'est établie que par Trousseau et Maingault. Puis Roux et Yersin réalisent les premières paralysies expérimentales dont l'étude d'ensemble est reprise par Babonneix, Landouzy, Marfan, Aubertin, puis Guillain et Guy Laroche précisent l'étude clinique. Enfin, plus près de nous, les

travaux de Ramon, Debré, Uhry et l'importante thèse de M. Eck ont bien mis au point cette question.

Nous rappellerons brièvement que d'après les statistiques diverses, la fréquence des paralysies diphtériques a paru augmenter régulièrement ces dernières années. Si, en effet, la sérothérapie a diminué considérablement la mortalité dans la diphtérie, elle a permis à un plus grand nombre de malades d'atteindre le stade où apparaissent les troubles nerveux.

D'après Eck, l'étude de la date d'apparition de la paralysie montre sur une courbe deux clochers successifs nettement séparés : l'un occupant les trois premiers septennaires, avec le maximum à la fin du premier, et au début du deuxième (paralysie précoce) ; l'autre, occupant le cinquième septennaire (paralysie tardive). Pour cet auteur, du 6^{me} au 25^{me} jour, il est une période intermédiaire où l'apparition de paralysie est très exceptionnelle. Avec Giraud et Save, nous pensons que les paralysies peuvent se manifester aux différents stades de la maladie :

Au cours du stade primitif : c'est surtout une paralysie du voile du palais (sans tenir compte de la paralysie angineuse du début) elle apparaît trois à cinq jours après le début de la maladie.

Au cours du stade secondaire, la paralysie du voile est parfois associée à une atteinte des membres inférieurs. Ces troubles surviennent vers le 10^{me} jour. Eck admet ici le rôle déclenchant des accidents sériques.

Enfin, les paralysies du stade tardif apparaissent après le 15^{me} jour et ont tendance à se généraliser.

Rappelons que l'on oppose classiquement les paralysies précoces graves aux paralysies tardives bénignes. Eck s'élève contre cette opinion et montre la fréquence des paralysies précoces bénignes. Nos observations mettent en évidence des constatations analogues.

Les paralysies peuvent être localisées ou généralisées.

La paralysie du voile du palais est de beaucoup la plus fréquente ; nous la retrouvons environ dans sept pour cent de nos cas ; elle est souvent réduite à une simple parésie ou même à une hémiparésie. On observe plus rarement des paralysies de l'accommodation bilatérales (trois pour cent de nos cas) et des paralysies oculaires portant le plus souvent sur le moteur oculaire externe (un pour cent de nos cas), ces dernières étant beaucoup plus tardives.

Les paralysies des membres inférieurs sont le plus souvent incomplètes et dissociées, la motilité n'étant souvent pas tout à fait abolie dans le territoire atteint. L'abolition des réflexes tendineux en est le signe le plus précoce et dans nos observations (cinq pour cent de nos cas) l'atteinte nerveuse se limite souvent à une diminution ou à une abolition de ces réflexes. C'est ce que Save décrit sous le nom de « forme latente ». Plus rarement, on observe une forme paraplégique à type de paraplégie flasque ou une forme pseudo-tabétique où dominent les troubles de la sensibilité profonde.

Enfin, il existe des formes plus rares de paralysie : paralysie du membre supérieur (et c'est surtout à leur sujet que peut être discuté le rôle du sérum dans leur apparition) ; des paralysies du cou et de la nuque : nous en avons observé un cas (voir observation n° 4) ; des paralysies de la face, des muscles du tronc, du diaphragme, du larynx, du pharynx enfin. Ces derniers troubles font alors partie de la paralysie généralisée que l'on peut observer à la troisième phase de la diphtérie et qui se termine souvent par la mort.

Nous n'insisterons pas sur les autres paralysies de siège exceptionnel.

Nous avons déjà dit un mot de l'évolution de ces manifestations nerveuses ; les paralysies de la phase primitive sont bénignes le plus souvent et régressent assez vite ; celles de la phase secondaire peuvent durer plusieurs semaines ; les paralysies tardives sont plus redoutables et ont tendance à se généraliser. Eck signale la possibilité de paralysie évoluant en deux temps : on peut voir survenir chez un même malade une paralysie précoce, puis une paralysie tardive ; nous en avons observé deux cas (observation n° 7 et n° 44) ; dans cette deuxième observation, la paralysie du voile apparue au dixième jour, regresse au 20^{me}, pour reparaître au 29^{me} sans s'associer à d'autres paralysies extensives.

Les atteintes encéphaliques sont rares, leur existence même n'est pas admise par tous les auteurs ; des hémiplégies d'apparition brusque ont permis d'invoquer des embolies ou des thromboses artérielles, mais il existe des hémiplégies nettement encéphalitiques ; on a aussi rapporté quelques cas de contractures, de chorée aiguë, d'ataxie cérébelleuse, de troubles mentaux et de séquelles motrices et psychiques. La date d'apparition de ces accidents ner-

veux est variable. D'autre part, Guillaïn et Guy Laroche ont expérimentalement montré l'imprégnation toxinique du bulbe.

Quant au liquide céphalo-rachidien, il ne contient jamais de bacilles de Loeffler ; on constate quelquefois une lymphocytose modérée entre quatre et trente éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte ; il peut y avoir une légère hyperalbuminose. Dans notre observation n° 45, où il existait cliniquement une réaction méningée nette, la ponction lombaire a montré un liquide céphalo-rachidien strictement normal avec un élément et 0,12 d'albumine.

Il nous reste à étudier rapidement *l'atteinte du système nerveux vago-sympathique*, mis en évidence par Hutinel, puis Reilly et reprise par Eck. Pour ces auteurs, cette atteinte est prépondérante dans le syndrome malin. « Quelles que soient les causes qui les provoquent, ce sont les réactions du système nerveux vago-sympathique qui expliquent le mieux les manifestations du syndrome malin. C'est au retentissement qu'elles ont sur les centres encéphaliques et bulbaires et à l'influence qu'elles exercent sur toutes les grandes fonctions qu'il faut attribuer non seulement les symptômes de la maladie, mais ceux de la convalescence ». Eck partage cette opinion et affirme même que les lésions congestives constatées à l'autopsie de syndromes secondaires diphtériques mortels sont secondaires à la fixation primitive de la toxine diphtérique sur le système nerveux végétatif vago-sympathique et non pas à la fixation viscérale. Sans partager une opinion aussi exclusive, nous pensons que la théorie de Reilly est des plus intéressante et met au contraire, à notre avis, une fois de plus en relief l'atteinte diffuse de tout l'organisme.

Il est le plus souvent facile de distinguer les paralysies diphtériques des paralysies sériques : celles-ci apparaissent avec les autres accidents sériques et se localisent habituellement à la racine du membre supérieur.

L'étude de nos observations montre la rareté relative et la bénignité des paralysies observées au pavillon de la diphtérie au cours de ces deux dernières années. Le traitement sérothérapique précoce et l'anatoxithérapie sont sans aucun doute responsables de l'amélioration considérable du pronostic.

CHAPITRE IV

SCHEMA THERAPEUTIQUE

Pour éviter de nombreuses redites dans les observations que nous rapportons ci-après, nous donnerons les grandes lignes du traitement de la diphtérie tel qu'il est appliqué dans le service de clinique médicale infantile de l'hôpital de la Conception.

1° Traitement sérothérapique

Il doit être aussi précoce que possible, les sérums utilisés sont :

- le sérum à 300 U. par cc de l'I. P.
- le sérum à 500 U. par cc de l'I. P. non purifié.
- le sérum à 1.000 U. par cc de l'I. P.
- le sérum à 700 U. par cc de l'I. P. de Montpellier.

Le sérum purifié et concentré à 500 U. par cc de l'I. P. n'est utilisé que pour la séro-prévention. Le sérum à 500 U. non purifié, moins actif que celui à 300 U., n'est pas utilisé dans le service.

Dans les formes moyennes, on utilise indifféremment le sérum à 300 ou à 700 U. par cc, réservant celui à 1.000 U. pour les formes graves ou malignes d'emblée.

Les doses sont variables suivant les cas ; dans les formes légères, on injecte en tout 150 cc de sérum ; on va, dans les formes graves, jusqu'à 300 ou 400 cc, dont 20 ou 30 pourront être administrés les deux premiers jours par voie intra-veineuse. Par exemple : un malade présentant une angine bénigne ou moyennée recevra le premier jour 80 ou 100 cc de sérum, 50 cc le lendemain ; au cas d'angine maligne, ou même grave, on injectera 100 cc le premier jour, dont 20 ou 30 intra-veineux, 100 cc le lendemain et 50 le jour suivant, si les fausses membranes persistent. De toutes façons, *le traitement doit apporter d'emblée à l'organisme atteint un taux d'antitoxines suffisant.* Le malade recevra donc le premier jour 80 cc

au moins, quel que soit le titrage du sérum employé. On sait, en effet, qu'il ne faut pas baser la conduite du traitement sur la seule notion de la richesse en unités antitoxiques d'un sérum. Passé le quatrième jour, la sérothérapie se montre de toute façon inefficace. Une dose totale voisine de 400 cc ne doit pas être dépassée, car, ainsi que l'a montré notre Maître, « la prolongation du traitement serait peut-être plus nuisible qu'utile à ce moment-là ». La première injection est faite par voie intra-musculaire, les autres par voie sous-cutanée. En injection intra-veineuse, on emploie du sérum à 700 ou à 1.000 U. pur, après emploi de la méthode de Besredka chez les sujets suspects d'être en état d'anaphylaxie. Cette injection poussée lentement n'a jamais provoqué d'accident.

2° Anatoxithérapie

Aussitôt après le traitement sérothérapique est commencée l'anatoxithérapie, suivant la technique précisée par notre maître, M. le professeur Giraud et qui a fait l'objet de la thèse de Save. Nous rappellerons simplement que ce traitement est basé sur le fait que l'immunité passive conférée par la sérothérapie baisse brusquement vers le 8^{me} ou 10^{me} jour. Il est donc important de produire une immunité *active* et grâce à des injections précoces d'anatoxine, qu'on répétera tous les quatre jours, on obtient une importante quantité d'antitoxine active dès le 10^{me} jour.

L'anatoxine diphtérique délivrée par l'institut Pasteur sera utilisée à la dose de 1/4 de cc le premier jour, un demi cc quatre jour plus tard, puis un cc et demi, deux cc tous les quatre jours. Cette dernière injection peut être répétée jusqu'à la fin de la maladie. Chez les sujets allergiques, la dose initiale sera seulement de 1/10 de cc et l'on ne poursuivra pas les injections d'anatoxine en cas de réaction locale trop intense. Grâce à cette méthode, le nombre de paralysies tardives et en tout cas de paralysies extensives est beaucoup moins fréquent. De plus, et c'est là un avantage qui est loin d'être négligeable, le prélèvement pharyngé est plus rapidement négatif chez les sujets ainsi traités.

3° Thérapeutique adjuvantes

a) Hygiéno-diététique : repos absolu au lit, lait, tisanes sucrées, jus de fruit, puis alimentation légère, atoxique, hypoazotée et hypochlorurée.

b) Traitement local : A ne pas faire ; jamais de collutoires, jamais d'antiseptiques à la phase aiguë.

c) Tonicardiaque : solucamphre ou coramine, ouabaïne intramusculaire, 1/4 ou un demi mg suivant l'importance des signes cardiaques ; jamais de digitaline, bien entendu.

d) Strychnothérapie : pratiquée dès le début dans les formes graves ou malignes, dès le moindre signe d'aggravation dans les formes moyennes. On commence par des doses de 2 mg pour augmenter progressivement suivant la gravité clinique, jusqu'à 10 ou 20 mg dans les formes graves. Les injections ne seront jamais supérieures à 2 mg en une seule fois.

e) Extraits cortico-surrénaux : d'emblée dans les formes graves, ou dès le premier¹ signe de syndrome malin.

f) Les sulfamides : peuvent être employées avec profit dans les formes inflammatoires.

g) Hémothérapie : réservée au croup et aux paralysies tardives extensives avec complications pulmonaires.

CHAPITRE V

TABLEAUX COMPARATIFS

TABLEAU I
Cas ayant présenté des troubles cardiaques et des troubles nerveux, avec hyperazotémie

N°	Forme	Albumine	Azotémie	App. cardio-vasculaire	E. C. G.	T. A.	Paralysies	Divers	Accidents sériques
1	Grave		0,45 au 4 ^e j. 0,30 au 7 ^e j.	Galop - rythme à 72	+ anomalies		Paralysie du voile au 15 ^{me} j. Paralysie de l'accommodation au 16 ^{me} jour.		
2	Grave		0,50 le 2 ^e j. 0,20 le 35 ^e j.		+ anomalies		Paralysie du voile au 35 ^{me} j. Diminution des R. rotuliens.		
3	Grave		0,50 le 5 ^e j. 0,35 le 9 ^e j.	Extra - systoles	+ anomalies	9,5 — 4	Nasonnement du 13 ^{me} au 45 ^{me} j. Réfl. d'accom. au 38 ^{me} jour.	Pâleur	12 ^{me} jour
5	Grave		0,55 le 5 ^e j. 0,40 le 10 ^e j. 0,35 le 14 ^e j.	Tachycardie	Normal		R. rotuliens diminués au 17 ^{me} jour.		
4	Moyenne tardivem. traitée	0,75 au 9 ^{me} j.	0,65 le 14 ^e j. 0,27 le 17 ^e j.	Tachycardie au 13 ^{me} j.	Normal		Nasonnement au 34 ^{me} jour. Parésie de la nuque au 47 ^{me} j.		
6	Moyenne	+ (10 ^{me} j.)	0,40 le 22 ^e j.	Galop (12 ^{me} au 25 ^{me} j.)	+ anomalies	9,5 — 4 5,5 — 3,5	Paralysie du voile et de l'accommodation au 12 ^{me} jour.		
7	Moyenne	+ (10 ^{me} j.)	0,40 le 22 ^e j.	Galop (13 ^{me} au 31 ^{me} j.)	+ anomalies	Chute au 13 ^{me} j.	Paralysie du voile au 12 ^{me} j. et de l'accommodation au 13 ^{me} jour. Strabisme au 42 ^{me} jour.	Pâleur Lacet +	
73	Grave		0,60 le 2 ^e j. 0,40 le 8 ^e j.	Assourdissement des bruits le 6 ^{me} j.			Paralysie du voile au 18 ^{me} j.	Pâleur intense et persistante	

TABLEAU II
Cas ayant présenté des troubles cardiaques et une hyperazotémie

Observ. N°	Forme	Albumine	Azotémie	App. cardio-vasculaire	E. C. G.	T. A.	Paralysies	Divers	Accidents sériques
8	Grave		0.40 le 4 ^{me} j. 0.35 le 7 ^{me} j.	Premier bruit soufflant au 2 ^{me} jour. Tachycardie	Normal			Pâleur	
9	Bénigne		0.45 le 4 ^{me} j. 0.35 le 11 ^{me} j.	Galop au 4 ^{me} j. Tachyarythmie					
10	Grave	+ au 6 ^{me} j. 3 jours après le sérum	0.50 le 4 ^{me} j. 0.35 le 12 ^{me} j.	Tachycardie jusqu'au 13 ^{me} j.					
11	Moyenne	3 gr. au 4 ^{me} j.	0.50 le 4 ^{me} j. 0.40 le 11 ^{me} j.	Extra-systoles et arythmie respiratoire.	+				
12	Grave		0.40 (2 fois)	Souffle systolique léger. Extra-systoles.					
13	Moyenne		0.95 le 4 ^{me} j. 0.70 le 6 ^{me} j. 0.50 le 9 ^{me} j. 0.60 le 12 ^{me} j. 0.30 le 18 ^{me} j.	Assourdis. des bruits du cœur	Normal	13.5- (4 ^{me}) 11-6 (15 ^{me}) 11-9 (17 ^{me})			Au 10 ^{me} jour
14	Moyenne	+ au 10 ^{me} j.	0.40 le 10 ^{me} j.	Assourdis. et 1 ^{er} bruit prolongé.					Accidents sérieux très marqués au 10 ^{me} j.
15	Moyenne		0.40 au 9 ^{me} j. 0.32 au 19 ^{me} j.	Petit souffle syst. de la pointe au 9 ^{me} jour.		7-4			
16	Grave		0.65 le 13 ^{me} j. 0.55 le 21 ^{me} j. 0.40 le 24 ^{me} j.		anomalies				
24	Moyenne	+ à l'entrée et au 12 ^{me} j.		Bradycardie à 50 au 20 ^{me} jour ; à 54 au 24 ^{me} j., puis retour à la normale.	Bradycar. sinusale	9,5/4			
72	Moyenne	+ à l'entrée	0.45 le 6 ^{me} j. 0.60 le 12 ^{me} j. 0.25 le 19 ^{me} j.	Cliniquem. R. A. S.	Anomalies en D4				Accidents sériques au 18 ^{me} jour.

TABLEAU III
Cas ayant présenté des troubles nerveux et une hyperazotémie

Observ. N°	Forme	Albumine	Azotémie	App. cardio- vasculaire	E. C. G.	T. A.	Paralysies	Divers	Accidents sériques
17	Grave	+ au 10 ^{me} j.	0,35 à 0,25				Diminution des réflexes au 6 ^{me} jour.		
18	Moyenne	Traces au 9 ^{me} j.	0,60 au 5 ^{me} j. 0,28 au 7 ^{me} j.		Normal		Diminution des réflexes au 50 ^{me} jour.		
19	Moyenne		0,50 au 3 ^{me} j. 0,23 au 7 ^{me} j.		Normal		Diminution des réflexes au 8 ^{me} jour.		+ au 12 ^{me} j.
20	Moyenne	+ au 12 ^{me} j.	0,40 au 3 ^{me} j. 0,25 au 13 ^{me} j.		Normal		Nasonnement au 13 ^{me} jour.		
21	Bénigne		0,40 au 4 ^{me} j.				Diminution des réflexes (nason- nement au 25 ^{me} jour).	Pâleur	
22	Grave	+	0,70				Paralysie du voile au 35 ^{me} j. et de l'accom- modation au 21 ^{me} jour.		
23	Moyenne	Traces au 16 ^{me} j. et au 24 ^{me} j.	0,55 au 4 ^{me} j. 0,40 au 8 ^{me} j. 0,45 au 12 ^{me} j. 0,55 au 17 ^{me} j. 0,30 au 25 ^{me} j. 0,35 au 30 ^{me} j.		Normal	max. 9	Paralysie du voile au 24 ^{me} j. et de l'accom- modation au 28 ^{me} jour.		+ au 15 ^{me} j.
74	Grave	0,25 à l'entrée 2 gr. jusqu'au 19 ^{me} j. 0 le 29 ^{me} j.	0,80 le 2 ^{me} j. 0,60 le 9 ^{me} j. 0,50 le 11 ^{me} j.	Rythme à 90	Normal	9,5 x 5	Paralysie du voile au 19 ^{me} j. R. rotuliens très diminués au 25 ^{me} jour.	Hémorragies au point de piqûre. T. de coagu- lat. 8 min. T. de saigne- ment 5 ^{me} m. Caillot irré- tractile.	

TABLEAU IV
Cas ayant présenté une hyperazotémie isolée

Observ. N°	Forme	Taux de l'azotémie	DIVERS
24		0,40 au 6 ^{me} j. 0,20 au 11 ^{me} j.	Arythmie respiratoire au 3 ^{me} jour, électroc. g. normal
25	grave	0,40.	
26	moyenne	0,45	T. A. : 11 × 6
27	id.	0,40	
28	id.	0,40 au 7 ^{me} j. 0,50 au 11 ^{me} j.	T. A. : 11 × 6,5 10 × 6 (au 12 ^{me} jour)
29	id.	0,45 au 4 ^{me} j.	e. c. g. normal accidents sériques au 10 ^{me} jour
30	id.	0,55 au 5 ^{me} j. 0,17 au 10 ^{me} j.	accidents sériques au 12 ^{me} jour
31	id.	0,65 au 4 ^{me} j. 0,45 au 7 ^{me} j. 0,35 au 11 ^{me} j.	accidents sériques au 7 ^{me} jour
32	id.	0,60 au 6 ^{me} j. 0,18 au 10 ^{me} j.	Présence d'albumine au 7 ^{me} jour accidents sériques au 15 ^{me} jour
33	id.	0,50 au 4 ^{me} j. 0,25 au 7 ^{me} j.	accidents sériques au 12 ^{me} jour
34	id.	0,55 au 6 ^{me} j. 0,40 au 12 ^{me} j.	accidents sériques au 14 ^{me} jour

TABLEAU IV (suite)
Cas ayant présenté une hyperazotémie isolée

Observ. N°	Forme	Taux de l'azotémie	DIVERS
35	id.	0,65 au 5 ^{me} j. 0,50 au 7 ^{me} j. 0,45 au 10 ^{me} j.	Pâleur
36	id.	0,40 au 4 ^{me} j. 0,35 au 8 ^{me} j.	
37	id.	0,40 au 9 ^{me} j.	
38	id.	0,55 au 9 ^{me} j.	Présence d'albumine au 7 ^{me} jour
39	moyenne + croup	0,47 au 11 ^{me} j.	Présence d'albumine à l'entrée
40	moyenne	0,50 au 6 ^{me} j. 0,25 au 10 ^{me} j.	
41	id.	0,40 au 8 ^{me} j. 0,25 au 10 ^{me} j.	
42	id.	0,42 au 2 ^{me} j. 0,45 au 12 ^{me} j. 0,23 au 24 ^{me} j.	
43	laryngée	0,50 aux 2 et 6 ^{me} j. 0,30 au 12 ^{me} j.	Albuminurie à l'entrée = 1,70 g.

Sur 19 cas de diptérie maligne que nous avons pu suivre, nous avons noté :

2 fois une azotémie au-dessus de 3 gr.

3 » » comprise entre 2 et 3 gr.

12 » » comprise entre 1 et 2 gr.

4 fois seulement une azotémie ne dépassant pas 0,95.

et 1 fois seulement une azotémie ne dépassant pas 0,85,

TABEAU V
Cas ayant présenté des troubles cardiaques et des troubles nerveux sans azotémie

N°	Forme	Manifestations cardio-vasculaires	Manifestations nerveuses	Azotémie	Divers
44	moyenne	Extra-systoles avec arythmie au 24 ^{me} jour. T. A. : 11 × 6 E. C. G. : Tachysystolie à foyers multiples	Paralysie du voile du 10 ^{me} au 29 ^{me} jour	0,35	Pâleur Présence d'albumine au 14 ^{me} jour
45	bénigne	Bradycardie = 50. Souffle syst. de la pointe au 24 ^{me} jour Extra-systoles. T. A. : 7,5 × 4,5	Réaction méningée	0,25	
46	grave	Bradycardie plus extrasystoles au 6 ^{me} jour. Tachycardie au 9 ^{me} jour E. C. G. : bradycardie	Diminution des réflexes au 20 ^{me} jour et paralysie de l'accommodation au 36 ^{me} jour.	0,30	Pâleur, vomissement, albuminurie au 8 ^{me} jour et hépatomégalie
47	grave	Troubles cardiaques au 10 ^{me} j., galop au 15 ^{me} . T. A. : 10 × 6 puis 9 × 4, puis 8,5 × 4,5	Paralysie de l'accommodation au 32 ^{me} j. Paralysie du voile au 33 ^{me} jour		Lacét + + +, un vomissement, albuminurie au 26 ^{me} jour
48	moyenne	Tachycardie plus souffle systolique au 14 ^{me} jour. Assourdissement léger des bruits	Réflexes rotuliens diminués du 20 ^{me} au 28 ^{me} jour	0,27	
49	grave	Extra-systoles. T. A. : 8,5 × 4,5 E. C. G. : anonalies du 11 ^{me} au 28 ^{me} jour	Paralysie du voile au 22 ^{me} jour Réflexes diminués au 28 ^{me} jour. Strabisme au 47 ^{me} j.		Epistaxis, caillot irrtractile, albuminurie au 14 ^{me} jour, 2 vomissements, pâleur
64	moyenne	Extra-systoles et arythmie resp. du 5 ^{me} au 27 ^{me} jour	Réflexes diminués au 17 ^{me} jour		Accidents sériques au 12 ^{me} jour

TABLEAU VI
Cas ayant présenté des troubles cardiaques isolés

Obs. N°	Forme	App. Cardio-vasculaire	Azotémie	Divers
50	Bénigne	Tachycardie : 120 au 9 ^{me} j., plus lipothymies avec arythmie respiratoire au 38 ^{me} jour.		
51	Bénigne	Tachycardie : 120.	0,20	
52	Grave	Tachycardie : 120 plus anomalies de l'E. C. G.	0,20	Albuminurie
53	Moyenne	Tachycardie :		
54	Moyenne	Tachycardie : 104. T. A. : 12-7.	0,25	
55	Bénigne	Tachycardie : 136 : plus anomalies de l'E. C. G.	0,20	
56	Moyenne	Tachycardie : 100 à 140.	0,18	
57	Moyenne	Tachycardie au 32 ^{me} jour.		
58	Bénigne	Euthisme, tachycardie jusqu'au 14 ^{me} jour.		
59	Moyenne	Tachycardie jusqu'au 8 ^{me} jour. T. A. : 8,5X6 au 4 ^{me} jour, puis 7X3 au 11 ^{me} jour.		
60	Bénigne	Tachycardie : 130.		
61	Bénigne	Tachycardie : 160, puis 126 le 9 ^{me} j., plus anomalies de l'E. C. G.		
62	Moyenne	Tachycardie, E. C. G. normal. Pâleur.		
63	Moyenne	Extra-systoles au 26 ^{me} jour.	0,30	Albuminurie à l'entée
65	Bénigne	Pouls à 60 (7 ans). T. A. : 8,5/5.	0,30	
66	Moyenne	Bradycardie : 64, arythmie respiratoire (au 10 ^{me} jour) persistante. T. A. : 11,5/5.		
67	Bénigne	Bradycardie au 13 ^{me} jour, arythmie respiratoire légère au 10 ^{me} jour.		
68	Moyenne	Bradycardie légère. T. A. : 9-4.	0,31	
69	Moyenne	Ebauche de galop, assourdissement des bruits cardiaques du 9 ^{me} au 12 ^{me} jour.	0,33	
70	Sévère	Contractions brèves et saccadées au 7 ^{me} jour, assourdissement et prolongement des bruits au 17 ^{me} jour.		Pâleur
71	Moyenne	Assourdissement des bruits cardiaques au 4 ^{me} jour. T. A. : 9-6 (au 5 ^{me} jour), 8-5 (au 12 ^{me} jour).		Pâleur, malaise au 4 ^{me} jour

OBSERVATIONS

Nous allons rapporter ici de façon plus détaillée quelques-unes des observations qui ont servi de base à nos tableaux comparatifs. Dans tous les cas que nous rapportons, le prélèvement a été positif, aussi ne répéterons-nous pas ce fait à chaque observation. Nos conclusions sont basées, au total, sur l'étude de 227 cas de diphtérie, bénignes, communes, ou graves.

OBSERVATION N° 3. — Ro... Anna, 10 ans et demi.

Entrée à l'hôpital le 5 mars 1941, pour angine grave. Le début remonte à 4 jours par céphalées et vomissements. Vaccinée contre la diphtérie. A l'examen : cou proconsulaire, adénopathie prédominant à droite avec périadénite, pas de jetage, fétidité de l'haleine. L'amygdale droite surtout est hypertrophiée, il existe des fausses membranes envahissantes. Cœur rapide. T. A. : 13-6.

Traitement : 250 cc de sérum + 40 cc I. V., puis strychnothérapie à partir du 14^{me} jour de la maladie, et la réaction sérique, d'ailleurs légère, apparaît au 11^{me} jour.

Cœur : rapide à l'entrée, présente des extra-systoles au 9^{me} jour pour redevenir normal 6 jours après. Pâleur : E. C. G. normal.

Système nerveux : nasonnement apparu au 13^{me} jour, puis paralysie de l'accommodation au 39^{me} jour. Au 57^{me} jour, tous ces troubles ont cessé.

Azotémie : 0,50 au 5^{me} jour ; 0,35 au 9^{me} ; 0,25 au 15^{me} ; 0,35 au 37^{me} jour. Jamais d'albumine. La formule leucocytaire montrait une leucopénie à 6.400 G. B. avec 23 monocytes et 1 métamyélocyte.

En résumé : angine grave traitée au 4^{me} jour, la gorge n'a été détergée que tardivement.

Syndrome secondaire ébauché caractérisé par hyperazotémie et tachycardie avec extra-systoles. Syndrome tardif avec paralysie du voile et paralysie de l'accommodation ayant persisté jusqu'au 57^{me} jour.

OBSERVATION N° 4. — Jod... Augustin, 3 ans.

Entre à l'hôpital le 24 décembre 1940 au 8^{me} jour d'une angine commune : petit voile opalescent englobant la luette, amygdales hypertrophiées et rouges sans fausses membranes, cœur rapide mais régulier, albumine : traces.

Traitement : sérum à 700 unités, 200 cc en 24 heures ; à aucun moment l'enfant n'a présenté d'accidents sériques.

Le 27, albuminurie : 0,75 gr. ; azotémie : 0,45 %.

Le 30 (14^{me} jour), albuminurie : 0 ; azotémie : 0,65 % ; oligurie : 250 cc.

Cœur: normal; électro-cardiogramme: prédominance ventriculaire gauche très marquée; polyphasisme net de Q R S en D2.

Le 3 janvier 1941: azotémie: 0,27 %; diurèse: 750 cc.

L'enfant est emmené par ses parents le 11 janvier 1941, au 26^{me} jour; l'anatoxithérapie est interrompue. Il revient 15 jours plus tard à la consultation, car depuis le 34^{me} jour environ, l'enfant nasonne nettement; les liquides refluent par le nez et la déglutition provoque une toux violente; l'enfant est asthénique, légèrement cyanosé et marche difficilement; l'état général est mauvais. La température est à 39°.

A l'examen: réflexes tendineux faibles; cœur normal; encombrement bronchique considérable.

Traitement : 0,002 gr. de strychnine (on augmente de 0,002 gr. par jour les jours suivants jusqu'à la dose de 0,01 gr. qui sera maintenue jusqu'au 54^{me} jour). Transfusion de sang : 30 cc par jour durant 3 jours consécutifs. Soludagénan. 500 cc de sérum glucosé pendant 4 jours. On reprend enfin les injections d'anatoxine.

Le 29, les réflexes achilléens sont abolis, les réflexes rotuliens sont très diminués. Cœur: 80, électro-cardiogramme normal.

Le 31, température à 37° 5, parésie persistante du voile, mais absorption des liquides possible; encombrement bronchique encore important; parésie des muscles de la nuque.

Le 1^{er} février 1941 (48^{me} jour), enfant très agité, mais déglutition normale; il n'y a plus d'encombrement bronchique.

Le 5 février 1941 (52^{me} jour), état général très amélioré; les achilléens sont toujours abolis.

Le 12 février (63^{me} jour), l'enfant quitte l'hôpital. Il est venu à la consultation le 6 mars complètement guéri.

En résumé, angine commune traitée tardivement, syndrome secondaire ébauché caractérisé par une hyperazotémie, syndrome tardif au 34^{me} jour. Guérison complète.

OBSERVATION N° 5. — Dé... Marie-Andrée, 19 mois.

Entrée à l'hôpital le 10 mars 1942 pour angine étendue avec coryza et écoulement nasal bilatéral. Petite malade agitée, cœur rapide. A noter que la mère hospitalisée en même temps, a aussi présenté une angine diphtérique.

Traitement: 230 cc de sérum plus 20 cc I. V.

Azotémie: 0,55 au 5^{me} jour, 0,40 au 10^{me} jour, 0,35 au 13^{me} jour. Pas d'albumine.

E. C. G. : tracé normal à prédominance ventriculaire gauche.

Au 17^{me} jour, on note une diminution des réflexes rotuliens.

Sortie au 29^{me} jour.

En résumé: angine sévère avec coryza, nettoyage de la gorge au 7^{me} jour. A présenté un syndrome secondaire par hyperazotémie du 5^{me} au 10^{me} jour et une diminution des réflexes rotuliens au 17^{me} jour, ébauche de syndrome tardif.

OBSERVATION N° 6. — Mas... François, 6 ans.

Entré à l'hôpital le 4 juillet 1940, au 4^{me} jour d'une angine commune.

Grosses amygdales rouges avec f. m. non confluentes et peu étendues,

adénopathie sous-angulo-maxillaire bilatérale discrète, mais cœur un peu assourdi, traces d'albumine dans les urines. T. A. : 8 1/2-4.

Traitement : 200 cc de sérum de l'I. P. à 300 U. en 48 heures.

Azotémie : 0,26 %.

Le lendemain, la gorge n'est pas complètement nettoyée. On injecte encore 30 cc de sérum.

Le 7 juillet (7^{me} jour), les bruits du cœur sont très nettement assourdis, rythme régulier à 80. L'assourdissement des bruits du cœur persiste les jours suivants, mais le rythme se ralentit à 64 du 11 au 13 juillet. T. A. : 7 1/2-4.

Le 18 juillet (18^{me} jour), l'enfant nasonne légèrement, sans rejet de liquide par le nez, les réflexes tendineux sont normaux.

Le 24 juillet (24^{me} jour), l'enfant est emmené par sa famille, cœur normal, plus de nasonnement.

En résumé : angine commune traitée au 4^{me} jour, légère atteinte cardiaque, caractérisée par l'assourdissement des bruits du cœur, un ralentissement du rythme, une chute tensionnelle légère, ceci entre le 7^{me} et le 16^{me} jour ; puis du 17^{me} au 23^{me} jour, parésie du voile, sans autre atteinte nerveuse. Syndromes secondaire et tardif ébauchés.

OBSERVATION N° 7. — Man... Pierre, 6 ans.

Entré à l'hôpital le 8 juillet 1940. Au 5^{me} jour d'une angine moyenne, gorge rouge avec sur les piliers postérieurs, des fausses membranes peu étendues, non sphacéliques ; haleine légèrement fétide, adénopathie sous-angulo-maxillaire bilatérale sans pariadénite ; cœur bien frappé à 60.

Traitement : 30 cc de sérum I. V. de l'I. P. de Montpellier à 700 U. en raison du retard apporté au traitement, plus 100 cc I. M. le premier jour, 130 cc le lendemain : 260 cc en tout.

A aucun moment l'enfant n'a présenté d'accidents sériques.

Le 14 juillet (9^{me} jour), épistaxis abondante ; les épreuves sanguines montrent un lacet faiblement positif.

Azotémie : 0,30 %. T. A. : 8 1/2-4.

La diurèse est diminuée aux environs de 300 cc, mais ces chiffres sont approximatifs, car l'enfant se souille parfois.

Le 17, traces d'albumine dans les urines.

Le 19 (12^{me} jour), nasonnement sans reflux des liquides par le nez ; réflexes tendineux présents ; albuminurie légère ; azotémie : 0,25%. *Traitement* : 4 mmg. de strychnine.

Le 20, l'enfant a nettement pâli, au nasonnement s'ajoute une paralysie de l'accommodation. De plus, il existe une ébauche de bruit de galop : T. A. : 7-3 1/2 ; pouls, 96 ; diurée, 500 cc environ. Il n'y a plus d'albuminurie.

Le 22 (16^{me} jour), bruit de galop et arythmie ; foie normal. *Traitement* : 1/4 de mmg I. M. d'ouabaine et 4 mmg de strychnine.

Le 24, état général très atteint ; enfant pâle, abattu ; arythmie et galop persistants ; foie normal ; pas de vomissements. T. A. : 5 1/2-3 1/2.

La diurèse remonte le lendemain à 750 cc.

Le 26, cœur régulier mais bruit de galop.

Le 30 (22^{me} jour), enfant moins pâle et abattu ; cœur régulier à 96 ; bruit de galop.

Un électro-cardiogramme pratiqué ce jour-là montre des complexes régulièrement espacés, une transmission normale mais une faible amplitude des tracés, une prédominance ventriculaire D., l'onde T est absente en D¹ et en D³, elle est sinusoïde et très peu marquée en D². Il existe donc des lésions nettes de myocardite.

Azotémie: 0,40 % ; réflexes tendineux très diminués. On passe à 8 mmg de strychnine.

Le 2 août, cœur plus régulier, mieux frappé. Il n'y a plus de bruit de galop. T. A. : 7-3 1/2. La diminution des réflexes, le nasonnement, les troubles de l'accommodation persistent.

Le 8 (31^{me} jour), cœur normal. T. A. : 9-4 1/2.

Azotémie: 0,31 %.

Le 19 (42^{me} jour), strabisme convergent O. G. ; réflexes rotuliens et achilléens abolis ; paralysie du voile toujours nette.

Le 26 : nouvel électro-cardiogramme : tachycardie simple, sans altération des tracés, strabisme moins marqué, voile se contractant légèrement, voix normale, marche possible sans titubation.

Le 3 octobre (au 63^{me} jour), l'enfant quitte l'hôpital, conservant un léger strabisme convergent O. G., une paralysie de l'accommodation et une aréflexie tendineuse des membres inférieurs.

En résumé, angine moyenne, traitée au 3^{me} jour. L'enfant a présenté, à partir du 5^{me} jour, un syndrome secondaire incomplet caractérisé par une accentuation nette de la pâleur et de l'asthénie, des troubles cardiaques sévères à type de myocardite avec chute importante de la tension artérielle et oligurie, puis, annoncé par une paralysie du voile et de l'accommodation, un syndrome tardif, fruste mais persistant jusqu'au 63^{me} jour.

OBSERVATION N° 9. — Ga... Antoine, 12 ans.

Entré à l'hôpital, le 19 avril 1940, au 2^{me} jour d'une angine commune caractérisée par une fausse membrane sur l'amygdale droite avec adénopathie sous-angulo maxillaire et cervicale droite, sans périadénite.

Traitement: 150 cc de sérum à 300 unités.

Le 4^{me} jour, la gorge est détergée, mais on voit apparaître un léger bruit de galop accompagné de tachyarythmie. Ces troubles persistent jusqu'au 11^{me} jour pour revenir à 0,35 le 11^{me}. Ce jour-là d'ailleurs tous les troubles ont disparu.

En résumé : diphtérie bénigne avec ébauche de syndrome secondaire caractérisé par une légère hypérazotémie et des troubles du rythme cardiaque avec signes de défaillance.

OBSERVATION N° 13. — Crap... Marcel, 30 ans.

Entré à l'hôpital le 31 mars 1942, sorti le 20 avril 1942. Vacciné à l'armée en 1939. Entre au 2^{me} jour de son affection et reçoit 200 cc de sérum. Azotémie à 0,95 le 4^{me} jour, puis à 0,70 le 6^{me} jour, à ce moment la gorge est nettoyée. Les bruits du cœur sont un peu assourdis et la tension artérielle : de 13,5 × 9 au 3^{me} jour tombe à 11 × 6 le 11^{me} jour. L'azotémie revient peu à peu à la normale, 0,50 au 7^{me} jour et au 13^{me} jour, puis 0,30 le 18^{me} jour. La tension artérielle revient à 11 × 9 ce même jour. Les accidents sériques sont apparus au 12^{me} jour. Le 22^{me} jour le malade sort guéri. E. C. G. : normal.

En résumé : diphtérie moyenne chez un adulte, avec grosse élévation du taux de l'urée sanguine qui atteint 0,95 et signe de souffrance cardiaque. Ces troubles ont rapidement cessé. Syndromes précoce et secondaire ébauchés.

OBSERVATION N° 14. — Tor... Francis, 4 ans.

Entré à l'hôpital le 5 juin 1940 au 2^{me} jour d'une angine diphtérique moyenne. Fausses membranes étendues sur les deux amygdales avec adénopathie cervicale bilatérale et légère périadénite.

Traitement: 180 cc de sérum à 300 unités.

Azotémie : 0,35 au 5^{me} jour. Cœur un peu rapide à 100, pas d'albumine. Le 11^{me} jour de la maladie (7 jours après le sérum), éruption sérique intense, température à 38° 8; deux jours après l'azotémie est à 0,40 et il y a des traces d'albumine. Cœur à 100 bruits assourdis, premier bruit prolongé. L'éruption disparaît le 3^{me} jour, le lendemain, l'azotémie est à 0,15, il y a encore des traces d'albumine dans les urines.

Le 25^{me} jour tout est rentré dans l'ordre, mais le cœur est encore un peu irrégulier.

En résumé : angine moyenne, normalement traitée ayant présenté des accidents sériques intenses qui ont coïncidé avec une hyperazotémie et une albuminurie; celle-ci s'est prolongée longtemps après la disparition de l'éruption.

OBSERVATION N° 21. — Giud... Joseph, 9 ans.

Entré à l'hôpital le 12 décembre 1940. Angine à points blancs, grosses adénopathies. A reçu 150 cc de sérum. Azotémie à 0,40 le 4^{me} jour. Au 15^{me} jour, diminution des réflexes (parésie du voile). Pâleur marquée persistante.

En résumé : diphtérie bénigne avec hyperazotémie légère et paralysie au 25^{me} jour.

OBSERVATION N° 23. — Do... Marie, 13 ans.

Entrée à l'hôpital le 18 février 1942 pour angine diphtérique moyenne. Fausses membranes bilatérales avec œdème de la luette. Azotémie à 0,55 sans albuminurie.

Traitement : 200 cc de sérum + 200 cc I.V.

Au 8^{me} jour, la gorge est nettoyée, l'azotémie est à 0,40. Le 12^{me} jour l'azotémie est à 0,45, puis 0,55 neuf jours après et enfin 0,30 le 25^{me} jour. Mais apparition au 27^{me} jour d'une légère paralysie du voile suivie 5 jours après d'une paralysie légère de l'accommodation. Au 31^{me} jour, l'azotémie est à 0,35. E.C.G. = normal (polyphasisme des accidents rapides en D 4). A la sortie, le voile se contracte faiblement, la paralysie de l'accommodation persiste.

En résumé: syndrome tardif assez marqué après une diphtérie moyenne, avec hyperazotémie précoce passagère.

OBSERVATION N° 24. — Bu... Jean, 12 ans.

Entré à l'hôpital le 4 avril 1942, sorti le 7 mai 1942.

Avait été vacciné contre la diphtérie, mais de façon insuffisante (1 piqûre). Le début remonte à 9 jours par angine à fausses membranes, moyenne. L'adénopathie est peu marquée, mais la température élevée à 40°. La sérothérapie est donc très tardive : 150 cc de sérum au 10^{me} jour de la maladie. Il y a de l'albuminurie. Azotémie à 0,45 le 14^{me} jour. Bradycardie transitoire à 60 à partir du 14^{me} jour. Le 20^{me} jour, azotémie à 0,35; ce jour-là, rythme cardiaque à 64, à 60, puis 50 les jours suivants. Cette bradycardie se maintient jusqu'au 30^{me} jour, puis retour progressif à la normale. L'électrocardiographie montre qu'il s'agit d'une bradycardie sinusale (Tension artérielle : 9,5 × 4).

En résumé : diphtérie moyenne, tardivement traitée ayant présenté à partir du 14^{me} jour une hyperazotémie légère et une période de bradycardie très nette, par trouble de l'excitabilité sinusale. Ces troubles n'ont pas coïncidé avec les accidents sériques qui ont eu lieu au 17^{me} jour. Syndrome secondaire fruste ébauché.

OBSERVATION N° 30. — Pel... Pierre, 5 ans.

Entré à l'hôpital le 6 mai 1940, sorti le 28 du même mois. Venu au 2^{me} jour d'une angine moyenne, a reçu 320 cc dont 40 I. V.

Azotémie 0,55 le 4^{me} jour sans albuminurie. Gorge nettoyée au 3^{me} jour.
Cœur : R. A. S. Réflexes normaux. Azotémie 0,17 le 14 mai.
Forme moyenne avec hyperazotémie précoce.

OBSERVATION N° 31. — Th... Albert, 8 ans et demi.

Entré à l'hôpital le 20 octobre 1940, sorti le 14 novembre 1940. Entré au 2^{me} jour d'une angine banale; reçoit 250 cc de sérum, dont 20 I. V. Azotémie à 0,65 le 4^{me} jour.

Cœur normal. Tension artérielle : 9,5 × 6. Azotémie 0,45 le 7^{me} jour, malgré des accidents sériques intenses. Azotémie 0,38 à la sortie le 26^{me} jour.

Diphtérie moyenne avec hyperazotémie au cours des dix premiers jours.

OBSERVATION N° 32. — Ga... Roger, 4 ans.

Entré à l'hôpital le 25 mars 1940, au 3^{me} jour d'une angine banale. Grosses amygdales rouges, fausses membranes bilatérales. A reçu 230 cc de sérum + 60 cc I. V. (fausses membranes très persistantes). La réaction sérique au 15^{me} jour a été très violente, éruption purpurique, température à 40°. Le cœur reste normal, les réflexes présents. Azotémie : 0,40 le 6^{me} jour, puis 0,18 le 10^{me} jour.

En résumé, ici encore diphtérie moyenne avec légère hyperazotémie les dix premiers jours.

OBSERVATION N° 33. — Ro... Noël, 5 ans et demi.

Entré à l'hôpital le 21 décembre 1940 pour une angine moyenne traitée au 2^{me} jour; fausses membranes bilatérales importantes sur les deux amygdales avec une adénopathie cervicale bilatérale sans périadénite.

Traitement : 270 cc de sérum à 700 unités en 36 heures, en raison de la lenteur de la disparition des fausses membranes.

Il n'y a pas d'albuminurie.

Le 23 décembre (4^{me} jour), au lendemain de la dernière injection de sérum, l'azotémie = 0,50 0/00 pour retomber à 0,25 au 8^{me} jour de la maladie et se maintenir à ce taux.

En résumé : diphtérie moyenne, avec hyperazotémie légère précoce.

OBSERVATION N° 34. — Go... Auguste, 23 ans.

Entré à l'hôpital le 28 novembre 1940, au 4^{me} jour d'une angine diphtérique moyenne. Grosses amygdales, fausses membranes étendues. Reçoit 200 cc de sérum plus 40 cc I. V. Evolution bénigne sauf hyperazotémie à 0,55 le 6^{me} jour, rapidement revenue à 0,40 d'ailleurs.

En résumé, très légère hyperazotémie au 6^{me} jour, sans rapport avec les accidents sériques qui sont survenus au 15^{me} jour.

OBSERVATION N° 43. — Sal... Jean, 5 ans.

Entré à l'hôpital le 2 janvier 1940 pour croup d'emblée; le prélèvement pharyngé est positif, il n'y a pas de fausses membranes sur les amygdales, l'intubation est pratiquée le soir même et le traitement aussitôt mis en œuvre: 200 cc de sérum, de l'I. P. à 300 unités. On constate à l'entrée une albuminurie de 1 gr 10 0/00.

Le 4 janvier 1940, l'azotémie est à 0,50 0/00 alors qu'il n'y a déjà plus d'albumine dans les urines. Elle se maintient à ce taux le 6 janvier 1940.

Le 12 janvier 1940, au 12^{me} jour de la maladie, elle n'est plus que de 0,30 0/00.

En résumé: diphtérie laryngée ayant présenté une hyperazotémie et une albuminurie précoce.

OBSERVATION N° 44. — Maur... Lucette, 28 ans.

Entrée à l'hôpital le 15 janvier 1941, au 3^{me} jour d'une angine moyenne.

Fausses membranes étendues sur les amygdales qui sont œdématisées, pâleur et asthénie marquées, cœur normal, T. A. : 11,6.

Traitement: 200 cc en 3 jours (car la gorge se nettoie lentement) de sérum à 700 U. de l'I. P. de Montpellier.

Azotémie: 0,25 % au 6^{me} jour. On commence la strychninothérapie au 8^{me} jour.

Au 10^{me} jour: nasonnement, paralysie gauche du voile.

Au 14^{me} jour: traces d'albumine dans les urines. Azotémie : 0,35 0/00.

Au 17^{me} jour : voile du palais complètement inerte jusqu'au 20^{me} jour, la paralysie régresse alors.

Le 3 février (23^{me} jour), l'auscultation du cœur montre de nombreuses extrasystoles.

Un électro-cardiogramme pratiqué au 25^{me} jour montre: une arythmie respiratoire marquée. En D¹, 2 extra-systoles ventriculaires gauches interpolées et une extra-systole de morphologie différente suivie d'un repos compensateur. Les complexes sont par ailleurs normaux. En D², extra-systoles ventriculaires droites décalantes, suivies d'une extra-systole nodale, elle aussi légèrement décalante. En D³, extra-systoles ventriculaires droites.

En résumé, arythmie extra-systolique à foyers multiples.

Au 29^{me} jour, le nasonnement reparaît avec reflux de liquides par le nez.

Un nouvel électro-cardiogramme pratiqué le 11 février (33^{me} jour), montre encore une arythmie extra-systolique.

La malade quitte l'hôpital le 3 mars, au 56^{me} jour, conservant une parésie de son voile et une arythmie extra-systolique.

En résumé, angine moyenne avec syndrome secondaire ébauché, caractérisé par une paralysie du voile, une albuminurie transitoire, de l'arythmie extra-systolique persistante et un syndrome tardif réduit à une simple paralysie du voile.

OBSERVATION N° 45. — Fré... Pierre, 8 ans.

Entré le 8 février 1940, au 6^{me} jour d'une angine diphtérique commune: amygdales rouges et hypertrophiées, avec fausses membranes sur la partie interne de l'amygdale droite; très légère adénopathie cervicale sans périadénite, mais l'enfant présente une réaction méningée sans modification du L. C. R., réaction qui disparaît en 48 heures.

Traitement: 150 cc de sérum de l'I. P. à 300 unités.

Au 12^{me} jour, l'azotémie est à 0,25 0/00, il n'y a pas d'albuminurie dans les urines, mais on constate une arythmie marquée, le pouls est à 72. T. A. : 7 1/2-4 1/2.

Traitement: Ouabaïne, 1/4 de mmg.

Le lendemain, le cœur bat à 64 et présente par intermittences une arythmie qui n'est pas de type respiratoire. La T. A. : 9-4 1/2. L'électro-cardiogramme n'a pu être pratiqué pour des raisons d'ordre technique.

Au 17^{me} jour, bradycardie à 50, avec arythmie par intermittences (19^{me} jour de la maladie).

Cette bradycardie persiste encore 48 heures, le 21, le cœur bat à 64, avec d'assez nombreuses extra-systoles. T. A. : 9,5.

Puis au 21^{me} jour de la maladie apparaît un petit souffle systolique de la pointe très bref et très localisé, qui persistera pendant 4 jours.

En résumé: diphtérie commune ayant présenté du 13^{me} au 21^{me} jour, des troubles cardiaques, surtout une bradycardie à 54 pendant plusieurs jours, accompagnée d'extra-systoles et d'un petit souffle. Réaction méningée de début.

OBSERVATION N° 46. — Amit... Maryse, 2 ans et demi.

Entrée à l'hôpital le 25 janvier 1941, au 2^{me} jour d'une angine sub-maligne : fausses membranes envahissantes, d'aspect nécrotique, grosse adénopathie bilatérale avec périadénite ; pas de fétidité de l'haleine. Asthénie marquée ; cœur : rythme à 100 ; assourdissement du premier bruit à la base, foie normal. Albuminurie, 0 ; azotémie : 0,20 0/00.

Traitement: 120 cc de sérum à 1.000 U. de l'I. P., dont 20 I. V. le 1^{er} jour ; 150 cc à 700 U. les 2 jours suivants ; dose totale : 270 cc. De plus, ouabaïne : 1/4 de mmg. I. M. Percortène

Les jours suivants, tachycardie, 120.

Le 29 (6^{me} jour), accentuation de la pâleur, enfant abattue, vomissements répétés, cœur sourd, ralenti à 70, avec salves d'extra-systoles. Foie : augmenté de volume, débordant le rebord costal, mais azotémie, 0,20 0 00. Oligurie : 300 cc.

Le 30, électro-cardiogramme : rythme à 56, transmission normale : 14 100 de seconde, mais polyphasisme très marqué de Q R S en D1 et D2 ; décalage de S T en D1 et D2, avec raccordement courbe ; ébauche d'onde de Pardee. T. très peu marquée dans les trois dérivations ; rares extra-systoles.

Le 31 (8^{me} jour), meilleur aspect général ; cœur régulier à 80 ; foie normal.

Le 4 février, électro-cardiogramme normal. Onde T. absente en D3.

Le 20 février (28^{me} jour), abolition des réflexes rotuliens et achilléens ; pas de paralysie du voile.

Le 28 février (36^{me} jour), paralysie de l'accommodation ; réflexes rotuliens et achilléens toujours abolis.

Le 12 mars, éruption varicelleuse.

Le 18 mars, quitté l'hôpital au 54^{me} jour.

En résumé, angine submaligne précocement traitée. Syndrome secondaire incomplet caractérisé par des vomissements, une hépatomégalie transitoire, des troubles cardiaques avec atteinte coronarienne probable. Syndrome tardif ébauché à partir du 28^{me} jour.

OBSERVATION N° 47. — Ro... Raymonde, 12 ans.

Entrée le 4 mars 1940 à l'hôpital pour angine grave. Fausses membranes extensives, voix et toux éteintes, reçoit 270 cc de sérum plus 60 cc de sérum I. V.

Azotémie à 0,35 au 4^{me} jour, à 0,18 le 20^{me}. Petites hémorragies aux points de piqûre, lacet + + + ; T. de coagulation : 4 minutes et T. de saignement : 3 minutes et demie. L'haleine est fétide. Légers troubles cardiaques au 10^{me} jour ; ébauche de galop, chute de la T. A. pendant plusieurs jours.

Paralysie de l'accommodation au 32^{me} jour et nasonnement apparu au 35^{me} jour. Le 19 avril 1940, la malade sort, ces troubles ayant rétrogradé.

En résumé, petits troubles cardiaques à la phase secondaire et ébauche nette de syndrome tardif sans hyperazotémie, au cours d'une diphtérie grave.

OBSERVATION N° 48. — Abr. Daniel, 5 ans.

Entré dans le service le 12 mai 1940, le début remonte à 10 jours environ. Amygdales grosses avec fausses membranes. Cœur régulier. Réflexes normaux. A reçu 150 cc de sérum.

Puis tachycardie, petit souffle systolique au 14^{me} jour. Azotémie : 0,27 0/00. T. A. : 74. Pas d'albuminurie. Au 20^{me} jour, léger assourdissement des bruits cardiaques et diminution des réflexes. Le petit malade sort au 30^{me} jour, le cœur est normal, les réflexes sont redevenus vifs.

En résumé, diphtérie moyenne avec, au 10^{me} jour, syndrome secondaire ébauché, caractérisé par tachycardie et petit souffle systolique ; au 20^{me} jour, syndrome tardif : diminution nette des réflexes, notamment des réflexes rotuliens.

OBSERVATION N° 49. — Gr... Simone, 8 ans.

Entre à l'hôpital le 2 octobre 1940, au 3^{me} jour d'une angine sévère : fausses membranes extensives sur les deux amygdales et le voile du palais. Adénopathie bilatérale avec périadénite légère ; pas de fétidité de l'haleine. Etat général assez atteint : pâleur marquée, asthénie ; cœur rapide, instable ; foie normal.

Azotémie : 0,35 0/00 ; albumine : 0 ; tension artérielle : 8 1/2-4 1/2. L'enfant saigne au point de piqûres : les épreuves sanguines montrent une irrétractilité du caillot.

Traitement : 330 cc de sérum à 1.000 de l'I. P. (dont 80 l. V.) en 4 jours ; car les fausses membranes se détachent lentement ; ouabaïne I. M. : 1/4 de mmg. ; 0,002 de strychnine à partir du 6 octobre.

Un premier électro-cardiogramme ne montre rien d'anormal. P. R. : 14/10^{me} de seconde, rythme à 100.

Le 8, début des accidents sériques : azotémie : 0,35 0/00 ; on passe à 0,006 mmg. de strychnine.

Le 10, un deuxième électro-cardiogramme montre un rythme à 76, un allongement considérable de l'espace. P. R. : 20/100^{me} de seconde et de Q.R.S. : 7/100^{me} de seconde ; il existe dans les trois dérivations une diminution nette de l'amplitude des accidents rapides ; un crochetage sur la branche P. R. en D¹, un décalage négatif de S. T. en D¹ et D², enfin des modifications respiratoires des complexes rapides en D³. Ce tracé montre donc des troubles myocardiques graves.

Le 11 (13^{me} jour), 2 vomissements ; albumine : traces. On ajoute à l'ouabaïne une injection de percortène et l'on passe à 0,008 gr. de strychnine.

Le 14 (16^{me} jour), albumine : 1,50 gr. ; azotémie : 0,40 0/00.

Le 16 (18^{me} jour), l'auscultation du cœur montre de nombreuses extrasystoles. De plus, nasonnement très net avec reflux des liquides par le nez.

Le 18, albumine : traces ; azotémie : 0,95 0/00.

Le 19, électro-cardiogramme : tracés de faible amplitude, rythme à 88. P. R. : 20/100^{me} de seconde, mais la transmission dans les branches s'est accélérée :

5/100^{me} de seconde. Il n'y a plus de décalage négatif de S. T., mais l'onde T est à peu près inexistante dans les trois dérivations.

Les troubles ont donc diminué au niveau du faisceau de Hiss mais le myocarde est toujours atteint.

Le 20, albumine : 0 ; azotémie : 0,35 0/00 ; tension artérielle : 9-5.

Le 26, parésie persistante du voile, nasonnement sans reflux des liquides par le nez ; achilléens et rotuliens très diminués ; enfant toujours pâle, mais beaucoup moins abattue, état général très amélioré.

Electro-cardiogramme : faible amplitude des tracés, mais P. R. : 16/100^{me} de seconde ; Q. R. S. : 4/100^{me} de seconde ; polyphasisme des accidents rapides en D³ ; T. inversée en D² et D³, très peu marquée en D¹.

Le 15, léger strabisme convergent O. D. Quitte l'hôpital au 52^{me} jour, incomplètement guérie.

En résumé : angine sévère avec asthénie, pâleur et tendance homogénique dès le début ; syndrome secondaire incomplet du 13^{me} au 23^{me} jour, caractérisé par deux vomissements, des troubles cardiaques persistants jusque vers le 30^{me} jour ; hyperazotémie transitoire ; syndrome tardif ébauché à partir du 28^{me} jour.

OBSERVATION N° 61. — Pan... Danielle, 5 ans.

Entrée le 10 août 1940, au 6^{me} jour d'une angine commune : diagnostiquée en ville. Traitement : 150 cc de sérum à 300 U. par cc.

A l'examen, on ne constate pas de fausses membranes, les amygdales sont rouges, hypertrophiées, avec adénopathies cervicales légères bilatérales sans péri-adénite

Le cœur est sourd, battant à 160, avec tendance à l'égalisation de deux bruits. T. A. : 9-5.

Au 9^{me} jour : pouls à 126. Le cœur est mieux frappé.

Un électro-cardiogramme pratiqué le 22 août 1940, au 19^{me} jour de la maladie, montre une arythmie sinusale très marquée, avec amplitude exagérée de l'onde T. en D¹ et D².

En dérivation précordiale, inversion de P.

L'enfant est emmenée par ses parents avant qu'on ait pu faire un deuxième tracé.

En résumé : tachycardie à 160, avec anomalies du tracé cardio-électrique, au cours d'une diphtérie bénigne.

OBSERVATION N° 63. — Ro... Antoine, 6 ans.

Entré à l'hôpital le 8 décembre 1939, au 8^{me} jour de la maladie. Fausses membranes étendues, adénopathies importantes. A reçu 200 cc de sérum. Traces d'albumine dans les urines à l'entrée. Azotémie à 0,30 le 26^{me} jour et le 27^{me} jour. Au 26^{me} jour, le cœur devient irrégulier, quelques extra-systoles. Le cœur reste rapide jusqu'au 30^{me} jour, puis tout rentre dans la normale.

En résumé : troubles cardiaques, à types d'arythmie avec extra-systoles du 26^{me} au 30^{me} jour environ.

OBSERVATION N° 64. — Nadj... Jacques, 7 ans.

Entré à l'hôpital le 21 juin 1940, au 3^{me} jour d'une angine moyenne.

Amygdales hypertrophiées recouvertes de fausses membranes tendant à envahir l'arrière-gorge. Il existe de gros ganglions cervicaux et sous-angulo maxillaires sans pénadénite. A l'auscultation du cœur, arythmie de type respiratoire. Traitement : 200 cc de sérum à 300 U. de l'I. P. en 48 heures.

Le lendemain, les fausses membranes se détachent. T. A. = 11,5-4.

Le 26 juin (5^{me} jour), un électro-cardiogramme montre en D¹ un élargissement de l'onde P sans déformation du complexe ventriculaire, ni modification de l'espace P. R. en D², courtes périodes de tachysystolie auriculaire. En D³, quelques périodes de tachysystolie auriculaire. Absence régulière de l'onde T. Arythmie respiratoire nette.

Le 28 juin (7^{me} jour), on note quelques extrasystoles. Azotémie = 0,20 0/00.

Traitement: 1/4 mg. d'ouabaïne I. M., 0,004 mgr. de strychnine par jour. Les signes cardiaques persistent durant 3 jours.

Accidents sériques peu marqués au 13^{me} jour.

Le 8 juillet 1940 (17^{me} jour), le cœur est régulier depuis 3 jours, les réflexes tendineux sont très faibles et la voix est nettement nasonnée sans qu'il y ait de reflux de liquides par le nez. Le voile se contracte à l'examen.

Le 9 juillet : Arythmie respiratoire de nouveau très marquée, avec quelques extrasystoles, les rotuliens sont très faibles, le voile se contracte. On passe à 6 mg. de strychnine par 24 heures.

Le 10 juillet : Les réflexes tendineux ne peuvent être mis en évidence et le nasonnement persiste, le cœur est mieux frappé avec quelques extrasystoles. Tension artérielle 11-3. Les réflexes reparaissent, très faibles, le 19. Le 22, les rotuliens sont beaucoup plus nets et les achilléens normaux, l'enfant ne nasonne plus, le cœur est normal. On supprime l'ouabaïne et l'on commence à diminuer la dose de strychnine.

En résumé, angine moyenne traitée au 3^{me} jour ; syndrome secondaire ébauché caractérisé par une arythmie extrasystolique du 7^{me} au 29^{me} jour ; syndrome tardif ébauché du 17^{me} au 31^{me} jour.

OBSERVATION N° 65. — Pi... Arlette, 7 ans.

Entre à l'hôpital le 16 avril 1940 pour angine bénigne avec fausses membranes.

A reçu 200 cc de sérum. Au 4^{me} jour, cœur un peu irrégulier, au 18^{me} jour, cœur lent à 60. Aucun trouble notable.

En résumé, angine diphtérique bénigne avec bradycardie très marquée à 60 pendant une période de l'évolution. Guérison.

OBSERVATION N° 66. — Ram... Huguette, 16 ans.

Entre à l'hôpital le 5 avril 1940 pour angine moyenne avec voix éteinte. Amygdales rouges avec petites fausses membranes.

A reçu 200 cc de sérum et au 11^{me} jour apparition de bradycardie, rythme cardiaque à 64. T. A. : 11,5-5. La malade sort au 30^{me} jour guérie.

En résumé : diphtérie moyenne avec ralentissement notable du rythme cardiaque au 11^{me} jour (64).

CHAPITRE VI

DISCUSSION - PATHOGENIE

Le travail que nous présentons est basé sur les observations recueillies au cours des deux dernières années au Pavillon de la Diphtérie, depuis les formes les plus écourtées et les plus bénignes jusqu'à celles que leur gravité range à la limite de la malignité. Par ailleurs, nous avons tenu un large compte des diphtéries malignes que nous avons pu observer et si nous ne les avons pas rapportées ici, leur étude a servi de cadre à celle de nos cas de diphtérie commune. Nous verrons comment, de la confrontation de ces divers éléments, nous avons pu conclure à l'unité de la diphtérie.

Le but que nous avons poursuivi a été de tracer un tableau clinique de la diphtérie commune, montrant l'unité de cette affection dans ses diverses formes en mettant en évidence des syndromes secondaires et tardifs ébauchés dans les formes non malignes.

Certes, l'on peut nous objecter que ce syndrome secondaire et ce syndrome tardif ne sont évidents que dans un petit nombre de cas. Nous répondrons que nous avons soigneusement éliminé de nos tableaux toute diphtérie maligne et que, par contre, nous avons tenu compte dans nos statistiques de toutes les diphtéries, même très bénignes (contacts où seul le prélèvement a été positif). Nombre de cas n'ont pas séjourné assez longtemps dans le service pour que nous ayons pu déceler un trouble nerveux tardif, par exemple, ou une tachycardie du seizième jour.

D'autre part, la bénignité de nombreuses diphtéries ne légitimait pas des recherches biologiques systématiques ; c'est pourquoi nous avons employé, le plus souvent, la seule exploration clinique. C'est ainsi que nous n'avons pas eu l'occasion de faire des épreuves fonctionnelles rénales et que l'élimination du cadre de ce travail, des formes hémorragiques relevant habituellement de la diphtérie

maligne nous a amené à faire très peu d'explorations des troubles de la crase sanguine.

Ces bases étant nettement posées, nous allons discuter la valeur de ces troubles dont notre étude analytique a permis de préciser la date d'apparition au cours de la maladie.

Les troubles rénaux — de beaucoup les plus fréquents — sont retrouvés de façon constante, lorsqu'ils existent, entre le début de l'affection et le 14^{me} jour.

Les troubles cardiaques, et nous rangeons parmi eux une chute légère de la tension artérielle, s'observent plus couramment entre le 6^{me} et le 16^{me} jour.

Quant aux troubles nerveux, rares dans les premiers jours de l'affection, ils apparaissent parfois vers le 12^{me} ou le 14^{me} jour, mais beaucoup plus souvent (2/3 des cas environ), c'est après le 17^{me} jour qu'on les décèlera. Les troubles de la crase sanguine sont, au contraire, très précoces. L'insuffisance surrénale peut s'objectiver de façon plus ou moins évidente tout au long de l'évolution de l'affection. La pâleur, notamment, ne semble pas faire partie d'un syndrome de façon nette. Par contre, dans certains cas, les signes d'insuffisance surrénale viennent compléter en l'aggravant un syndrome bien déterminé.

Pour résumer nos remarques, nous dirons que la diphtérie commune nous semble évoluer en trois phases :

— à la *première phase* (période de l'angine) correspondent les accidents de type hémogénique et beaucoup plus fréquemment les troubles rénaux avec albuminurie, hyperazotémie, cylindrurie parfois. L'asthénie, un certain degré de pâleur sont à peu près constants ; par contre, les signes cardiaques sont discrets (il s'agit le plus souvent de tachycardie liée à l'hyperthermie des premiers jours), l'atteinte nerveuse est exceptionnelle ;

— à la *seconde phase* apparaissent ou se confirment les troubles rénaux. Mais à cette période se manifestent surtout les troubles cardiaques, d'abord dus à une perturbation de l'excitabilité : tachycardie ou bradycardie sinuales, arythmie extra-systolique, galop, petite chute de la tension artérielle : troubles traduisant une atteinte assez légère du myocarde que les troubles de la conduction vont remplacer si l'imprégnation toxinique augmente. Dans cette période, l'électro-cardiographie donne ses meilleurs résultats. On voit aussi la pâleur et l'asthénie s'accroître, un ou deux vomisse-

ments peuvent survenir, ainsi qu'une paralysie ou plutôt une parésie du voile du palais, une diminution ou une abolition des réflexes tendineux des membres inférieurs ou une paralysie de l'accommodation.

Dans cette phase se produisent, de plus, les accidents sériques dont nous discuterons tout à l'heure le rôle pathogénique dans tous ces troubles ;

— à la troisième phase, dont nous fixons approximativement le début au 17^{me} jour, appartiennent les troubles nerveux. Le plus souvent dans nos cas, cette atteinte nerveuse est discrète : paralysie du voile avec ou sans reflux des liquides par le nez — il faudra parfois soigneusement rechercher le nasonnement en faisant prononcer certaines diphtongues au malade ; à cette atteinte vélo-platine peuvent s'associer une paralysie de l'accommodation et des modifications des réflexes rotuliens ou achilléens, qui sont diminués ou abolis. Une diminution marquée des réflexes, survenant chez un enfant soumis à une médication strychnée, nous paraît suffisante pour permettre d'incriminer une polynévrite légère. Le strabisme, plus facile à déceler, apparaît plus tardivement.

Nous n'avons jamais retrouvé de troubles rénaux à cette phase. Quant aux troubles cardiaques, s'ils persistent encore dans quelques-uns de nos cas, on ne peut nier qu'ils caractérisent plutôt la phase précédente, à laquelle ils appartiennent dans la grande majorité des cas.

L'allure évolutive de la diphtérie commune nous a donc paru devoir être rapprochée de celle de la diphtérie maligne. Aux trois syndromes malins décrits dans cette affection :

- 1° Syndrome de sidération viscérale avec atteinte polyviscérale diffuse, mais dont l'hyperazotémie fait souvent le pronostic ;
 - 2° Syndrome caractérisé par des troubles cardio-rénaux ;
 - 3° Syndrome caractérisé par la polynévrite toxique,
- nous pouvons superposer trois syndromes d'aggravation de la diphtérie commune, *véritables syndromes malins ébauchés.*

Ces aggravations brusques de l'évolution de l'affection doivent-elles être considérées comme des complications ?

Sans doute, est-on tenté de le faire, dans certains cas (observations n^{os} 4 et 7) où elles sont particulièrement marquées, mais le plus souvent elles se fondent dans le tableau clinique ne faisant que l'assombrir un peu.

Elles ne troublent le plus souvent ni le pronostic immédiat, ni le pronostic lointain, mais toujours elles précisent sur un organe donné la menace que l'imprégnation toxinique générale faisait planer sur tous les viscères. En ce sens, elles sont un élément capital du tableau clinique.

Quelle pathogénie invoquer pour comprendre cette allure évolutive bien particulière ?

Il semble qu'il soit assez facile de répondre à cette question en ce qui concerne la diphtérie maligne. Les nombreuses études qui en ont été faites récemment ont bien éclairci ce point.

Si l'exagération du pouvoir toxigène du germe et la réactivité propre du sujet ont un rôle, le retard ou l'insuffisance du traitement sont des facteurs capitaux ; mais il convient d'étudier plus à fond le mécanisme de chaque syndrome.

Le syndrome malin précoce de Verdoux est de toute évidence étroitement lié à l'hypertoxicité du germe. Nous nous en tiendrons aux constatations d'Ho-Ta-Khanh : « La quantité et la toxicité du poison microbien lancé dans la circulation sont telles qu'au bout de quelques jours, ou même moins, l'organisme est littéralement sidéré ; il y a atteinte massive de tout le système de défense. Le sérum injecté n'a pas le temps d'agir ici ». L'atteinte organique est surtout fonctionnelle, l'évolution trop rapide de l'affection ne permet pas aux lésions viscérales de se manifester nettement.

Le syndrome malin secondaire relève d'une intoxication moins massive : les altérations organiques sont plus profondes, elles ont eu le temps de se constituer, les troubles humoraux et les troubles du système nerveux végétatif sont marqués. Ho-Ta-Khanh souligne le rôle des accidents sériques en tant que facteur favorisant ce syndrome. Celui-ci correspond, en effet, à une période de grandes perturbations humorales : le taux d'antitoxines baisse brusquement vers le 10^{ème} jour, tandis que l'immunité active commence à s'établir. Le déséquilibre du système nerveux végétatif mis en évidence par Hutinel, puis Reilly et Eck, s'objective mieux à cette période : « Il est la conséquence de perturbations humorales déjà provoquées par la toxine diphtérique, entretenues par l'insuffisance des organes de défense lésés (rein, foie, surrénales...) et accentuées par les accidents sériques ». Mais le rôle du système vaso-sympathique ne nous paraît pas devoir être isolé de l'intoxication générale de l'organisme.

La pathogénie du syndrome malin tardif a soulevé plus de discussions. Le retard de l'apparition des paralysies a, en effet, donné lieu à diverses interprétations : pour Uhry, il faut que l'altération nerveuse atteigne un certain nombre de fibres pour se manifester cliniquement. Eck admet que les cellules nerveuses possèdent des graisses phosphorées susceptibles d'emmagasiner la toxine sous forme de combinaison atoxique ; cette combinaison est détruite sous l'action d'une cause perturbatrice et le poison est alors libéré, mais cette cause perturbatrice est elle-même rarement retrouvée. Enfin, Ho-Ta-Khanh pense que la cellule nerveuse est capable de tolérer pendant quelque temps la toxine sous forme de combinaison atoxique, mais au bout d'une certaine période, si elle n'arrive pas à s'en débarrasser spontanément, elle devient malade.

Pour nous, ce retard d'apparition des paralysies peut s'expliquer par la latence primitive de l'atteinte nerveuse : le système nerveux, d'abord sensibilisé par la toxine diphtérique, montre sa souffrance de façon plus ou moins brusque, mais tardive, suivant un mécanisme qui nous rappelle celui des accidents anaphylactiques.

Le fait que ces accidents ne surviennent pas au delà du 60^{me} jour, peut faire penser à l'épuisement de la toxine diphtérique dans l'organisme ; remarquons d'autre part que les accidents de type anaphylactique ne se produisent plus passé un certain délai.

Il nous a paru que dans la diphtérie commune, le retard apporté au traitement a souvent une action favorisante sur l'apparition des différents troubles.

Aux phases précoce et secondaire, les troubles observés traduisent surtout une atteinte fonctionnelle, car l'intoxication diphtérique est ici légère. Aussi, la souffrance viscérale se manifeste-t-elle pour certains organes dont l'atteinte s'objective mieux : c'est peut-être parce qu'ils sont les plus faciles à déceler en clinique et surtout parce qu'il est plus aisé de les rattacher à leur véritable cause que les troubles cardiaques et rénaux nous ont paru les éléments les plus constants du syndrome secondaire de la diphtérie commune. Mais ici encore l'atteinte toxique, bien que légère, est diffuse. Nous n'avons pas constaté de relation évidente entre les accidents sériques et l'apparition de ces troubles.

La troisième phase, celle des complications nerveuses, nous paraît relever de la même pathogénie que dans le syndrome malin,

car elle peut évoluer ici de façon semblable (observation n° 4), mais il y a dans la diphtérie commune une diffusion beaucoup plus faible de la toxine et les paralysies sont le plus souvent localisées aux territoires dont l'atteinte paraît élective pour la toxine diphtérique : voile du palais, musculature oculaire, muscles extenseurs des membres inférieurs.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous avons surtout eu pour but de dégager par l'analyse de nombreuses observations les données d'un tableau clinique général de la diphtérie dans sa forme commune. Nous avons pour cela, non seulement relevé les symptômes d'intoxication générale, mais encore nous avons pu les assembler logiquement et chronologiquement *en syndromes superposables, au degré près, aux syndromes décrits dans la diphtérie maligne.*

Cette étude clinique a mis en relief deux notions capitales :

1° *La diphtérie, même dans sa forme commune, est une affection de longue durée, « maladie de deux mois ».* Mais si l'intoxication de l'organisme se prolonge pendant tout ce laps de temps, ses caractéristiques varient au cours de cette évolution. Par moments si réduite que le petit malade semble guéri, elle se manifeste brutalement à d'autres moments sous l'influence d'une baisse de résistance du terrain ou d'une hyperactivité de la toxine, par une paralysie subite ou par des troubles cardiaques plus ou moins bruyants.

2° *La diphtérie est une affection polyviscérale,* tous les viscères présentent des perturbations fonctionnelles et parfois des lésions dont l'intrication fait habituellement le pronostic du cas considéré. Cependant, il existe, en quelque sorte, une hiérarchie entre ces diverses atteintes viscérales, certaines étant plus fréquentes et plus graves ; de même leur apparition se fait suivant un ordre chronologique a peu près constant.

Nous avons été amené à admettre la similitude de ces troubles viscéraux de la diphtérie commune et des troubles décrits sous le nom de syndromes secondaire et tardif de la diphtérie maligne. Nous aboutissons aussi à la notion de la prééminance, dans la diphtérie, des troubles fonctionnels sur les lésions (notion que l'on avait bien établie dès le début en notant la discordance entre l'importance minime de la lésion locale et la gravité du pronostic). Nous ferons cependant quelques réserves sur la possibilité de *troubles persistants*, véritables séquelles, surtout au niveau des appareils cardiaque et rénal.

Notre étude montre donc *l'unité de la diphtérie, dans ses formes malignes, bénignes ou communes* ; peut-être avons-nous été favorisés dans notre recherche par l'augmentation de fréquence et de gravité de la diphtérie actuellement mais surtout par le fait que la sérothérapie permet à certaines formes graves de se prolonger et en maintient d'autres à la limite de la malignité.

VU ET APPROUVÉ :

Le Doyen,

L. CORNIL

LU ET APPROUVÉ :

Le Président de Thèse,

P. GIRAUD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Aix, le 25 Juin 1942

Le Recteur : Pierre MARTINO

BIBLIOGRAPHIE

Les circonstances actuelles ne nous permettent pas de présenter une bibliographie complète. Nous n'avons pu consulter un certain nombre de publications étrangères, ou nous avons dû nous contenter d'analyses parues dans la presse. Cependant nous avons essayé de réunir tous les articles intéressants depuis 1938. On retrouvera dans les thèses citées, les renseignements bibliographiques complémentaires.

1. ACHARD (M.). — Maladie du sérum In *Journal des Praticiens*, 25 décembre 1930.
2. APPEL (W.) et PLUGGE (H.). — Electrocardiographic study in diphtheria. *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 1939, CLXXXV, 143-152.
3. ARANA (M.-R.) et KREUTZER (R.). — L'électrocardiogramme au cours de la diphtérie. *Arch. argentines de pediatrie*, 1940, XI, 475-499 et 685-704.
4. ARNAUDET. — Les accidents sériques. *Science méd. prat.*, 1932, n° 10 (15 mai).
5. ASAYAMA. — L'électrocardiogramme dans la diphtérie. *Mitt. a. d. med. Azad. zu. Kioto*, 1938, XXIV, 1166-1167.
6. AUBANEL (J.). — Contribution à l'étude du traitement des paralysies diphtériques. *Thèse*, Marseille, 1935.
7. AVIRAGNET (E.-C.), LUTEMBACHER (R.) et LE SOUDIER. — Le cœur dans la diphtérie. *Arch. mal. du cœur*, 1918, II, 241.
8. AVIRAGNET (E.-C.) et LUTEMBACHER (R.). — Troubles et complications cardiaques de la diphtérie. *J. méd. français*, 1920, janvier.
9. BEDOURET. — Contribution à l'étude des néphrites diphtériques. *Thèse*, Paris, 1929.
10. BEEG (N.-D.). — La myocardite diphtérique. Une étude électrocardiographique. *The Lancet*, 1937, 10 avril, 837-880.
11. BEHR (W.). — Sur quelques troubles cardiaques rares dans la diphtérie. *Zeit. f. Kreisl.* 1937, XXIX (décembre), n° 23, 893-898.
12. BOLT (W.) et ROTHKOPF (H.). — Changes in electrocardiogram during hypoxemia in persons who have had diphtheria at any time. *Ztschr. f. d. ges. exper. med.* 1940, C VIII, 416-426.

13. BOURNE. — Diphtheric myocarditis complicating myocardial degeneration, *The Lancet* 1940, juillet, 96-97.
14. BROCHIER. — L'angine diphtérique maligne. Etude clinique et pronostique, *Thèse Lyon*, 1927.
15. BUTRUILLÉ. — La mort subite et la convalescence de la diphtérie. *Thèse Lille*, 1906.
16. BLUM et POLLET. — Acquisitions récentes sur la maladie du sérum. *Bull. méd.* 1922, octobre.
17. CADET DE GASSICOURT. — Traité des maladies de l'enfance.
18. CAMERER (J.). — Sudden death of apparently healthy boy from heart block 29 days after contracting diphtheria. *Monatschr. f. Kinderh* 1939, LXXIX, 307-316.
19. CARRIÈRE (G.). — La diphtérie. Masson, édit., Paris 1936.
20. CASTILLON. — Azotémie et diphtérie, *Thèse Lyon*, 1933.
21. CECCHI (E.) et LANZA (V.) — Behaviour of azotemia and chloremia in diphtheria, *Pediatrics*, 1939, XLVII, 962-988.
22. CLAVEAUX (E.) et SALVERAGLIO (F. J.). — Troubles rénaux, hépatiques et surrénaux, au cours de la diphtérie de l'adulte. *Arch. urug. de méd., cir. y especialid.*, 1940, XVI, 565-571.
23. CLÉMENT. — La maladie sérique, *Progrès méd.*, 1923, 28 novembre.
24. COURMONT. — La maladie sérique, in *Nouveau traité de Médecine* (Roger, Vidal, Teissier).
25. CULLOCH (Mc.). — Studies on the effect of diphtheria on the heart, *Amer. J. of dis. of child.*, 1920, XX, 89.
26. CHALIER (J.). — Les manifestations rénales dans la diphtérie maligne. *Science méd. prat.*, 1928, 15 juillet.
27. — La thrombose cardiaque dans la diphtérie, *J. méd. Lyon*, 1930, 5 juin, 343.
28. CHALIER (J.) et BROCHIER. — L'azotémie des diphtéries malignes, fréquence et valeur pronostique, *Lyon méd.*, 1927, 11 septembre.
29. — Evolution clinique de l'angine diphtérique maligne, *Paris méd.* 1927, 8 octobre.
30. — L'angine diphtérique maligne. Symptômes, évolution, pronostic, traitement. *Clinique et laboratoire*, 1928, 20 avril.
31. CHALIER (J.), BROCHIER, CHAIX, et GRANDMAISON. — Contribution à l'étude du rôle des reins et des surrénales dans la malignité de la diphtérie, *J. de méd. de Lyon*, 1927, 5 janvier.

32. CHALIER (J.) et FROMENT (R.) — Une cause méconnue de mort dans la diphtérie, la fibrillation ventriculaire (Soc. méd. des hôp., Lyon. 24 mars 1931), in *Arch. des mal. du cœur*, 1932, 2.
33. CHALIER (J.), JEUNE (M.) et REVOL (L.). — Azotémie dans l'intoxication diphtérique expérimentale du cobaye (*J. méd. de Lyon* 1938, juin, XIX, 351-358).
34. — Azotémie et rôle du rein dans l'intoxication diphtérique. Etude expérimentale et clinique, *Gaz. méd. de France* 1938, septembre 45, 755, 758.
35. CHALIER (J.), LEVRAT, FROMENT et ROMAN-MONNIER. — Considérations sur les diphtéries malignes mortelles, valeur des lésions rénales et de l'azotémie, *Ann. de médecine* 1932, XXXII, n° 4.
36. DAUWE (M. F.). — L'électrocardiogramme dans la diphtérie, *Bull. Soc. Belge de Cardiol.*, 1937, IV, 135 et *Scalpel*, numéro du 27 août 1938.
37. DEGUY et WEIL (B.). — Thrombose cardiaque, *Arch. expér. anat. path.* 1902, juillet, 427.
38. DONATO (J.). — Cholestérinémie et diphtérie, *Thèse Paris*, 1930.
39. ECK (M.). — Les paralysies diphtériques (Etude clinique et biologique ; déductions thérapeutiques), *Thèse Paris*, 1936.
40. EDMUNDS (C. W.) — Collapsus circulatoire dans la diphtérie, *Amer. J. Dis. child.*, 1937, XXIV, n° 8, 188.
41. FAYE (F.). — Eléments de pronostic des paralysies diphtériques généralisées chez l'enfant, *Thèse Paris* 1936.
42. FEIGE. — Le syndrome secondaire de la diphtérie, *Thèse Lyon*, 1921.
43. FREY (L.). — Forme rare du trouble du rythme cardiaque, affecté par la toxine diphtérique, *Zeit. f. Kreisl.* 1939, XXXI, n° 8, 265-270.
44. FROMM (I.). — Hypertension in diphteria, *Arch. g. Kinderh.* 1939, CXVII, 198-211.
45. GIRARD (J.). — Les altérations du cœur dans la diphtérie, *Thèse Paris*, 1902.
46. GIRAUD (P.), PROVANSAL (J.) et LOMBROSO (A.). — Syndrome malin tardif de la diphtérie ayant évolué au-delà du 52^{me} jour, *Bull. Soc. pédiatr. de Paris*, 1939, XXXVII, 386-390.
47. GRENET (H.). — Conférences de médecine infantile, Vigot, Paris, édit., 1933.
48. — Chapitre « Diphtérie » in *Traité des maladies des enfants*, Nobecourt.

49. -- Diphtérie maligne tardive et syndrome du 50^{me} jour, *Gaz. méd. de France*, 1933, I, 737-763.
50. GRENET (M.). — Contribution à l'étude du rein et des fonctions rénales au cours de la diphtérie, *Thèse Paris*, 1934.
51. GRENET (II.) et MÉZARD. — Diphtérie maligne tardive et syndrome du 50^{me} jour, *Bull. mens. de Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1933, XLIX, 818-826.
52. — HARTMANN (H.). — L'albuminurie dans la diphtérie, *Arch. f. Kinderh.*, 1940, CXIX, 193-198.
53. HOLMES (E.) et LEHMANN (H.) — Relationship of lesions of suprarenal gland to diphtheric toxemia, *J. Brit. Exper. path.* 1940, XXI, 196-240.
54. HO-TA-KHANH, — Les deux premières étapes de la diphtérie maligne leur pathogénie, *Ann. de méd.*, 1939, XLV, 114-141.
55. — Contribution à l'étude pathogénique et thérapeutique des diphtéries malignes, *Thèse Marseille*, 1938.
56. HUBENSACK. — A propos des modifications des courbes électriques cardiaques dans l'évolution de la diphtérie, *Zeitschrift. für Kreislanforschung*, 1937, 29 janvier et 15 juin.
57. HUNT. — Observations récentes sur la maladie sérique, *J. of the Amer. med. Ass. Chicago* du 10 septembre 1931.
58. HUTINEL (V.). — Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance, Masson, édit., Paris 1927.
59. JANBON, ALQUIÉ et SIMON. — Thérapeutique préventive par la strychnine du syndrome tardif, compliquant la diphtérie, *Arch. de Soc. méd. et biol. de Montpellier*, 1939, janvier n° 19, 40-49.
60. JOUBERT. — Contribution à l'étude de l'albuminurie dans la diphtérie traitée par le sérum, *Thèse Paris*, 1898.
61. KAPETIS (A.). — Contribution à l'étude du liquide céphalo-rachidien dans les paralysies diphtériques.
62. KNAUER (H.). — Blocage sino-auriculaire chez un enfant, au cours d'une diphtérie, *Monats. f. Kinderh.*, 1936, LXVI, 30-37.
63. — Arythmie extra-systolique anormale dans la diphtérie *Keit. f. Kreisl.*, 1937, XXIX, 16.
64. KISS (P. V.). — Les troubles cardiaques au cours et à la suite de la diphtérie, *III^{me} Congrès Intern. de Pédiat. Londres*, 20 juil. 1933
65. — Lésion persistante du cœur après la diphtérie, *Zeit. f. Kinderh.*, 1935, LVII, 248-288

66. — Sur la pression sanguine des diphtériques, *Klin. Woch.*, 1937, XVI, 1493-1496.
67. LABBÉ (R.). — Le syndrome urinaire dans la diphtérie, *Thèse Paris*, 1903.
68. LANDOWSKI (P.). — L'état du sang dans la diphtérie, *Thèse Paris* 1932.
69. LANGUEDORF et PICK. — Electrocardiogramme de la néphrite aiguë, *Acta medica Scandinav.*, 1938, XCIV, 36.
70. LAPORTE (A.). — Etudes récentes sur les paralysies diphtériques. *Bull. méd.*, 1929, XLVIII, 586-588.
71. LAVIT (S.). — Etude des néphrites diphtériques, *Thèse Paris*, 1932.
72. LEMAIRE (H.). — Les accidents sériques, *Thèse Paris*, 1906.
73. LENÈGRE et WEYL (Cl.). — Dissociation auriculo-ventriculaire complète avec syndrome passager d'Adam-Stokes révélatrice d'une diphtérie cutanée méconnue, *Arch. Mal. du cœur et des vaisseaux*, 1938, XXI, 292.
74. LEREBoulLET (P.). — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie, Baillière, édit., Paris 1928.
75. LEREBoulLET, GOURNAY (J. J.) et DONATO (J.). — La fonction rénale dans la diphtérie - azotémie et diphtérie, *Ann. de Méd.* 1931, XXIX, 3.
76. LIETE (H. M.). — Le cœur dans la diphtérie, *The Lancet* 1938, 13 janvier, 136-139.
77. LUTZ (I. M.). — Sur l'élévation de la pression sanguine chez les enfants atteints de diphtérie, *Arch. f. Kinderh.*, 1938, CXIV, F 1, 11-22.
78. MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie, Masson édit. Paris 1905.
79. MABHOFF (W.). — Recherches sur l'action de la diphtérie sur les modifications de volume du cœur et sur les modifications tissulaires du muscle cardiaque, *Arch. für Kreislarefforschung* 1938, novembre 142.
80. MÉZARD. — Diphtérie maligne tardive : le syndrome du cinquantième jour, *Thèse Paris*, 1933.
81. MLADEK (A.). — L'arythmie respiratoire et sa signification clinique, *Arch. für Kreisl.* 1937, LXXVI, 22 et in *livre jubilaire du professeur Libensky*.
82. MOLLOX. — Etude des complications rénales au cours de la diphtérie. *Thèse Lyon*, 1925.
83. NADRAI (A.). — Die respiratorische Arythmie bei Diphterie, *Ann poediatr.* 1938, CLII, 33-51.

84. NOËPOTH (L.). — Myocarditis during and after diphtheria, *Med. Klin.* 1939, XXXV, 272-275.
85. PARADE (G. W.) et PETERSEN (U.). — Observations électrocardiographiques dans la diphtérie, *Jahrb. f. Kinderh.*, 1935, CXLV, 22-30.
86. PERRY (C. B.). — Persistent conduction defects following diphtheria, *Brit. heart J.*, 1939, I, 117-122.
87. PIAGGIO BLANCO (R. A.) et SCIUTO (S. A.). — Recidive of rheumatic cardiopathy during serum sickness; one case, *Arch. urug. de med., cir. y especial*, 1940, XVII, 414-418.
88. POINSO (O.). — Les reins dans la diphtérie maligne, *Thèse Marseille*. 1934.
89. POINSO (R.). — La diphtérie maligne, Masson, édit., Paris 1935.
90. POIX (G.). — Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphtérique, son action sur l'organisme et ses accidents. *Thèse Paris* 1896.
91. REH (T.). — La diphtérie des vaccinés, *P. méd.* 1937, XLV, 892-893.
92. RENAUD (M.) et DUSS (M^{le}). — Bradycardie précoce et grave au cours d'une diphtérie écourtée, *Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, juin, LI, 973-977.
93. RIMBAUD (L.), SERRE (H.), ARMAND (A.). — Paralysie et myocardite après une diphtérie probable, avec deux anomalies rares de l'électrocardiogramme, *Progr. Méd.*, 1938, décembre, 1633-1637.
94. ROSENBAUM (Jr.). — Hypertension in diphtheria, *J. of. Pediatr.*, 1940, XVII, août, 210-217.
95. SABELLI (A.) et GAETE (L. R.). — Les causes de la mort dans la diphtérie, rôle de l'étude électrocardiographique; base d'une thérapeutique strychnée intense, *Semana med.* 1939, XXXVI, 81-83.
96. SA MA (W.), LIEU (V. T.) et TUNG (C. L.). — Electrocardiographic and anatomic changes in rabbits poisoned by toxin, *Chinese Med. J. (supp. 3)*, 1940, March, 574-587.
97. SCHWINGEL (E.). — Diagnosis of post diphtherical myocardial lesions, fluctuations of Q. R. S. interval during work tests, *Klin. Wochsrschr.* 1939, XVIII, 369-372.
98. SEDAN (J.). — Paralysies oculaires diphtériques, *Mars. Méd.*, 1930 (5 décembre).
99. SILVA (H.), NOGUÈS et FORERO. — Les troubles de l'électrocardiogramme au cours des néphrites aiguës, *Arch. des mal. du cœur et des vaisseaux*, 1938, II, 217.
100. STANLEY ALSTEAD. — The heart in diphtheria, *The Lancet* 1933, février 25, 5713.

101. STIEPEL (H.). — Pathogenesis of renal hemorrhages during diphtheria. *Monatschr. f. Kinderh.*, 1939, LXXIX, 67-78.
 102. THIERS. — Les paralysies diphtériques, *Concours Méd.*, 20 décembre 1931.
 103. THOMPSON (W. P.), GOLDEN (S. E.) et WHITE (P. D.). — Le cœur, quinze à vingt ans après une diphtérie grave, *Amer. Heart J.*, 1937, XIII, mai, 534-541.
 104. UHRY (P.). — Les paralysies diphtériques. Etudes expérimentales, anatomo-pathologiques et pathogéniques, *Thèse Paris*, 1933.
 105. VERDOUX. — Angine diphtérique maligne, *Thèse Paris*, 1912.
 106. WEISSENBACH. — Les accidents sériques, *Thèse Paris*, 1927.
 107. ZADOC-KAHN. — Les anomalies électrocardiographiques au cours de la diphtérie. Signification clinique et valeur pronostique, *Thèse Paris*, 1931.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
--------------------	----

CHAPITRE PREMIER

CLASSIFICATION DES ANGINES DIPHTÉRIQUES	13
---	----

CHAPITRE II

LES PHASES CRITIQUES DE L'INTOXICATION DIPHTÉRIQUE	15
--	----

CHAPITRE III

ETUDE ANALYTIQUE DES ATTEINTES ORGANIQUES DANS LA DIPHTÉRIE	21
<i>Cœur et diphtérie</i>	21
<i>Rein et diphtérie</i>	30
<i>Surrénales et diphtérie</i>	37
<i>Foie et diphtérie</i>	39
<i>Sang et diphtérie</i>	41
<i>Système nerveux et diphtérie</i>	42

CHAPITRE IV

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE	47
----------------------------	----

CHAPITRE V

TABLEAUX COMPARATIFS	51
OBSERVATIONS	59

CHAPITRE VI

DISCUSSION — PATHOGÉNIE	71
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	79

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.
